Untersuchungen zur Identifizierung der Chromosomen der Maus (Mus musculus)

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereichs Biologie
der Philipps - Universität Marburg / L.

vorgelegt von
Jörg Pohl
aus Berlin

Marburg / Lahn 1972

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534913_0015

Untersuchungen zur Identifizierung der Chromosomen der Maus (Mus musculus)

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereichs Biologie
der Philipps - Universität Marburg / L.

vorgelegt von
Jörg Pohl
aus Berlin

Marburg / Lahn 1972
Die Arbeit wurde 1968 abgeschlossen
und umfaßt die Literatur bis zum
Jahre 1967

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Vom Fachbereich Biologie der Philipps-Universität
Marburg/Lahn als
Dissertation angenommen am 21. 6. 1972
Tag der mündlichen Prüfung am 12. 7. 1972
Berichterstatter: Prof. Dr. Friedrich Seidel
Mitberichterstatter: Prof. Dr. Paul Eberle (Braunschweig)
Prof. Dr. Alfred Gropp (Bonn)
Prof. Dr. Friedrich Vogel (Heidelberg)
Prof. Dr. Ulrich Wolf (Freiburg)

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite:
1.00	EINLEITUNG	1
2.00	MATERIAL UND METHODE	4
2.10	MATERIAL	4
2.20	PRÄPARATIVE METHODEN	4
2.30	AUSWERTUNGSMETHODEN	7
2.40	NOMENKLATUR	9
3.00	ERGEBNISSE	10
3.10	Allgemeine Morphologie	10
3.20	Chromosomenzahl	12
3.30	Die Chromosomenlängen	15
3.31	Chromosomen der Spermatogonien-Mitosen	16
3.32	Meiotische Chromosomen	22
3.40	Die Ordnung der Chromosomen und das Idiogramm	24
3.50	Die Mitosen der soliden MAT-Karzinome	31
3.60	Statistische Bearbeitung	39
4.00	DISKUSSION	61
5.00	ZUSAMMENFASSUNG	68
6.00	LITERATURVERZEICHNIS	69

1.00 EINLEITUNG

Eigene zytologische Untersuchungen zur Wirkung ionisierender Strahlen auf die Chromosomen der Maus zeigten die verschiedenen Formen der Chromatiden- und Chromosomen-Aberrationen. Da die einzelnen Chromosomen der Maus jedoch bisher nicht identifizierbar sind und die beobachteten Veränderungen daher nicht sicher lokalisiert werden können, haben derartige Untersuchungen höchstens einen statistischen Wert für Vergleiche mit den zahlreichen und umfangreichen Experimenten anderer Autoren (7, 10, 11, 13, 23, 24, 27, 28, 29, 43, 52, 60, 71, 80, 86, 87, 88, 104, 105, 106, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 127, 128, 133, 134, 135).

Neuere Ergebnisse zur räumlichen Struktur der Chromosomen in der Metaphase (36, 37, 38, 39, 40, 45, 53, 77, 78) - vorwiegend an menschlichen Blutkulturen gewonnen - gaben die Anregung, das Genom der Maus unter diesen Gesichtspunkten erneut zu untersuchen und vielleicht auf diese Weise zur Identifizierung der einzelnen Chromosomen beizutragen.

E. COX (16) bestimmte 1926 die genaue Zahl mit 40 stabförmigen, telozentrischen Chromosomen im diploiden Satz (79) bzw. 20 meiotischen Bivalenten. CREW und KOLLER (17) stellten 1932 den XX/XY Geschlechtsdeterminismus der Maus fest.

Aufgrund des ganz allgemeinen Gebrauchs der Maus in der Genetik und allen Gebieten der experimentellen Biologie wurden zahlreiche Anstrengungen unternommen, den normalen Karytyp näher zu analysieren (3, 4, 5, 6, 9, 13, 14, 16, 18, 21, 28, 31, 32, 33, 34, 35, 42, 43, 44, 46, 47, 48, 49, 51, 58, 59, 63, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 72, 75, 76, 78, 82, 84, 85, 89, 91, 93, 94, 95, 96, 98, 102, 105, 107, 108, 109, 110, 113, 115, 116, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 129, 130, 133, 134, 136).

SLIZYNSKI (121) (1949) und GRIFFEN (42) (1955) schienen dieses Problem mit der Vorlage ihrer Kartierung von Pachytän-

Chromosomen bereits gelöst zu haben, ihre Ergebnisse konnten jedoch bisher, auch bei gleicher Technik (GEYER-DUSZYNSKA (35)), nicht reproduziert werden. Insbesondere steht ihre Identifizierung des XY-Bivalentes in krassem Gegensatz zu fast allen anderen Untersuchern. Die neueren Analysen von OHNO, KAPLAN und KINOSITA (89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96) unter phylogenetischen Gesichtspunkten und I. GEYER-DUSZYNSKA (35) mit vorwiegend genetischer Ausrichtung zeigen die positive Heteropyknose der Geschlechtschromosomen in der Meiose und bestätigen die bereits von CREW und KOLLER (17) vertretene Ansicht einer achiasmatischen End-zu-End-Paarung dieses Bivalentes.

Die mikroautoradiographischen Nachweise des heterochronen DNS-Einbaus im Sex-Chromatin durch GALTON und HOLT (34) bestätigen die Identifizierungen von OHNO und Mitarbeitern (93, 95, 96).

Bei den recht uniform kondensierten Metaphasechromosomen können Unterscheidungen nur nach der Länge vorgenommen werden. Die Abstufungsintervalle sind für eine exakte Analyse jedoch zu klein.

Als grundlegend darf die Untersuchung von LEVAN, HSU und STICH (68) angesehen werden, wonach eine Differenzierung in Homologen-Paare und eine Identifizierung der X-Chromosomen schlechthin unmöglich ist.

1965 wurde von CRIPPA (18) eine Bearbeitung vorgelegt, nach welcher es möglich sei, den Chromosomenbestand der Maus in signifikant voneinander zu trennende Gruppen aufzuteilen. So wünschenswert diese Möglichkeit wäre - das Bezugssystem und die angewandte Form der statitischen Bearbeitung geben zu erheblichen Zweifeln Anlaß -, solange das jeweils längste Chromosom einer untersuchten Metaphase nicht mit völliger Sicherheit als Chromosom Nr. 1 angesprochen werden kann, ist ein Bezug der Länge der einzelnen Chromosomen auf das jeweils längste ungerechtfertigt. Ebensowenig sind die für eine Va-

rianzanalyse erforderlichen Streuungsbreiten einzelner Chromosomen bzw. distinkter Gruppen zu sichern und sie sind in keiner Weise mit den Werten anderer Autoren zu vergleichen.

CRIPPA (18) prüft bei seiner Varianzanalyse die Varianz der "Gruppen" gegen die Gesamtvarianz. Mit diesem Verfahren kann j e d e willkürliche Gruppierung innerhalb einer relativ homogenen, nichtlinearen Verteilung als signifikant ermittelt werden.

Das einzige sichere Kriterium ist die Chromosomenlänge; andere morphologische Besonderheiten fehlen. Alle Chromosomen sind stabförmig, und die besten Kenner der Materie sind sich noch nicht völlig einig, ob das Kinetochor direkt terminal ansetzt, die Chromosomen also telozentrisch sind, oder ob doch noch ganz extrem kurze Arme vorhanden sind, die Chromosomen also akrozentrisch wären. Aus grundsätzlichen und vorwiegend phylogenetischen Überlegungen wird eine Definition als telozentrisch bevorzugt (93, 94).

Wäre die Maus nicht ein genetisch so überaus wichtiges Objekt, wäre sie höchstwahrscheinlich zytologisch völlig uninteressant. Andererseits zwingt gerade die Uniformität des Genoms der Maus jeden Untersucher dazu, alle neueren Erkenntnisse heranzuziehen, um einen kleinen Schritt weiterzukommen auf das Ziel einer morphologischen Identifizierung der genetischen Kopplungsgruppen auch für die Säugetiere.

2.00 MATERIAL UND METHODE

2.10 Material

Es wurden die mitotischen Spermatogonienteilungen sowie die folgenden Reifeteilungen in den Testes männlicher C3H-Mäuse untersucht. Als weiteres Untersuchungsmaterial für somatische Zellteilungen und zugleich als Prüfstein möglicher Identifizierungen dienten die Mitosen in solide wachsenden, subcutanen Tumoren des Mäuse-Ascites-Tumors (EHRLICH-LETTRÉ). Dieses Mäuse-Karzinom wurde von Professor LETTRÉ freundlicherweise zur Verfügung gestellt und in Ascites-Form in weiblichen C3H-Mäusen weitertransplantiert.

Für die zytologische Bearbeitung unter gleichen Bedingungen bei Färbung und Quetschung wurden solide Tumore herangezogen. Zu diesem Zweck wurden jeweils 0,5 ml Ascites-Flüssigkeit mit mindestens 5 000 000 Zellen subcutan unter die Flankenhaut männlicher Tiere injiziert. Die ausnahmslos angehenden Tumoren wurden nach Erreichen von Kirsch- bis Pflaumengröße exstirpiert und zytologisch untersucht.

2.20 Präparative Methoden

Die Fixierung und Färbung folgte den eingeführten Verfahren der Quetschpräparation zur Chromosomendarstellung (1, 2, 12, 15, 20, 25, 26, 30, 41, 50, 56, 57, 59, 61, 62, 65, 74, 82, 103, 117, 120).
Einzelne Arbeitsgänge mit gelegentlich differierenden Literaturangaben wurden in Vorversuchen überprüft, um die dem Material gemäße optimale Technik zu ermitteln.

Sowohl in den Testes als auch in dem untersuchten Karzinom laufen bereits spontan viele Mitosen ab. Um die Zahl der verfügbaren Mitosen zu erhöhen, um Kondensationsdifferenzen der Chromosomen in den verschiedenen Mitosephasen zu verringern und um sekundäre Raumordnungen durch die Metaphasespindel zu

verhindern, wurde obligatorisch eine Colchicinbehandlung zur Metaphaseblockierung durchgeführt.
Orientierende Versuche mit einer Lösung von reinem Colchicin in Ringerlösung (0,0025 %) zeigten eine starke Toxizität des Alkaloids; die Tiere wurden nach 4 - 6 Stunden moribund und mußten getötet werden. Auf Anfrage stellte die Firma CIBA, Basel, das fast gar nicht mehr toxische, zytostatisch jedoch hochwirksame N-Methylderivat "Colcemid" kostenlos in Reinsubstanz zur Verfügung.

In einer Dosierung von jeweils $10 \cdot 10^{-6}$ [g] Colcemid in 0,3 ml Ringerlösung pro 10 [g] Körpergewicht konnte die Metaphase-Blockierung ohne sichtbare toxische Erscheinungen auf 18 bis 24 Stunden ausgedehnt werden. Für die Chromosomenuntersuchung vorgesehene Tiere wurden einheitlich 18 Stunden lang dem Colcemid-Einfluß ausgesetzt. Eine intraperitoneale Injektion von 0,5 ml einer 10 %igen alkoholischen Ringerlösung erwies sich wegen der allgemein gesteigerten Durchblutung als sehr günstig und wurde stets eine halbe Stunde vor der intraperitonealen Colcemid-Applikation vorgenommen.
Nach 18stündiger Colcemideinwirkung wurden die Tiere durch Genickbruch getötet und sofort die Hoden entnommen.
Mit einer stumpfen, feinen Pinzette wurde in einer flachen Schale mit 37° C warmer 0,2-isotoner Zitratlösung die Tunica albuginea aufgerissen und die Tubuli contorti isoliert. Tumorgewebe wurde grob zerzupft.

Nach einer umfangreichen Prüfungsserie erwies sich eine 0,2-isotone Zitratlösung als am geeignetsten für die Quellung und auch für die Strukturerhaltung. Eine geringere Osmolarität bis zu dem von OHNO bevorzugten destillierten Wasser erbrachte zwar eine bedeutend bessere Isolierung der Chromosomen, die Strukturerhaltung der Chromosomen ließ jedoch sehr zu wünschen übrig. Umgekehrt war die Struktur bis 0,4 isoton ausgezeichnet zu fixieren, die Trennbarkeit der Chromosomen bei der später erfolgenden Quetschung war jedoch unbefriedigend.
Für die Quellung in der hypotonen, im Wasserbad konstant bei 37° C gehaltenen, Citratlösung waren 10 Minuten erforderlich.

Der Quellung folgte die Fixierung in einer jeweils frisch angesetzten Mischung von 3 Teilen absoluten Alkohols mit 1 Teil Eisessig. Einige Autoren bevorzugen eine Erweiterung dieser Mischung durch Glycerin auf das Verhältnis 9 : 3 : 1, eine Verbesserung konnte jedoch nicht gefunden werden. Fixiert wurde im vorgekühlten Alkohol-Eisessig-Gemisch bei 4° C je nach Materialmenge über mindestens 1 bis maximal 12 Stunden.

In den Vorversuchen wurden die zahlreichen, in der Literatur angegebenen Färbungen geprüft: Karmin-Essigsäure, Orcein-Essigsäure und Orcein-Milchsäure, Touidin-Blau, Sudan-Schwarz B, Chromalaun-Gallocyanin, Feulgen (20, 131).
Sichere und gleichmäßig reproduzierbare Färbungen konnten nur mit der Feulgen-Färbung erzielt werden, die daher ausschließlich für die eigentlichen Untersuchungen herangezogen wurde. Für die Hydrolyse mit 1 n HC1 bei $60 \pm 1^{\circ}$ C erwiesen sich 12 Minuten für Hodengewebe und 18 Minuten für Tumorgewebe als optimal.
Nach der Färbung wurde das Gewebe für mindestens 2 Tage bei -18° C in 45 %iger Essigsäure aufbewahrt, um gleichmäßige Quetschungen zu erhalten (26).

Für die Quetschung wird häufig die Verwendung silikonisierter Gläser empfohlen. Gegenüber gründlich entfetteten und gereinigten Gläsern brachte eine zusätzliche Silikonisierung jedoch keine Vorteile. Bei der probeweisen Verwendung silikonisierter Gläser war sogar häufiger ein Verlust von Material durch Hängenbleiben am Deckglas bei der Weiterbehandlung über Trockeneis zu beobachten als bei unbehandelten Gläsern. Auf die Silikonisierung wurde daher völlig verzichtet und dafür größter Wert auf eine sorgfältige Reinigung gelegt: Chrom-Schwefelsäure, Dekontamination in KBR 3, Aqua bidest., und Aufbewahrung in abs. Alkohol/Äther bis zum Gebrauch. Gequetscht wurde mit mäßigem Daumendruck auf runde (Ø 18 mm) Deckgläser. Andere Quetschverfahren durch Druck mit Nadeln auf ausgewählte Stellen oder mit einer Walze über Zellophanpapier statt Deckgläsern konnten zwar gelegentlich bessere Spreizungen einzelner Metaphasen erbringen, sie genügten aber nicht den Anforderungen

auf gleichförmige Reproduzierbarkeit. Da durch die Quetschung bei Zimmertemperatur das in 45 %iger Essigsäure befindliche Gewebe sehr schnell empfindliche Farbverluste erleidet, wurde auf die allgemein übliche Vor-Auswahl der Quetschpräparate direkt nach der Quetschung verzichtet und blind bis zur Montage des Dauerpräparates weitergearbeitet.
Das runde Quetsch-Deckglas wurde schnellstens über Trockeneis abgesprengt (15) und das Gewebe auf dem Objektträger nach Lufttrocknung vorsichtig mehrmals in absolutem Alkohol entwässert. Über Xylol wurde in DePeX eingebettet.
Nach Lufttrocknung wurde das abgesprengte Quetsch-Deckglas mikroskopisch inspiziert. Hafteten diffus verteilt Feulgen-positive Partikel am Deckglas, so wurde das Präparat verworfen. Ausgewertet wurden nur Präparate, deren Quetsch-Deckgläser völlig sauber geblieben waren.

2.30 Auswertungs-Methoden

Die fertigen Dauerpräparate wurden mit dem Zeiss "Photomat" Photomikroskop zunächst auf brauchbare Mitosen bzw. Meiosen durchgemustert (40 x 2 x 12). Gut gespreizte Metaphasen konnten sofort photographiert werden. Als Filmvergrößerung wurde 100 (Oel) x 2,0 x 3,2 = 640 x gewählt; bei einer Nachvergrößerung auf das Papierformat 9 x 13 cm resultierte eine Endvergrößerung von annähernd 2500 x.

Für spezielle Untersuchungen einzelner Chromosomen stand ein Objektiv mit der Eigenvergrößerung 176 x zur Verfügung (Privatbesitz Prof. Dr. F. KRÖNING) - durch Ausnutzung aller Möglichkeiten des Mikroskops konnte damit eine Filmvergrößerung von 176 x 2 x 6,3 = 1218 x und bei gleicher Nachvergrößerung ein Endmaßstab von 1 : 5000 erreicht werden. Sämtliche mikroskopischen Auswertungen wurden unter Verwendung eines Gelb-Grünen Gelatinefilters (537 nm) der Firma Musterschmidt, Göttingen, und zum Teil im Phasenkontrastverfahren durchgeführt.

Da selbst gut ausgebreitete Metaphasen im allgemeinen noch

einen Raum einnehmen, der über die Tiefenschärfe des Objektivs 100 x (Oelimmersion) hinausgeht, so daß in Photographien falsche Darstellungen resultieren, wurden diese stets zusätzlich mit Hilfe eines Zeichenspiegels herausgezeichnet. In der Zeichenebene wurde die Vergrößerung 2500 x eingehalten, um einen direkten Vergleich mit den Photographien zu ermöglichen. Sich überlagernde Chromosomen wurden zeichnerisch durch geringfügige Verschiebungen des Zeichenkartons voneinander getrennt.

Die Längenmessungen wurden ausschließlich an gezeichneten Metaphasen vorgenommen, da der Vergleich von Photographie und Zeichnung und die sorgfältige mikroskopische Überprüfung fast regelmäßig ergab, daß eine Auswertung der Photographien zu Fehlinterpretationen führte. Insbesondere die kleineren Chromosomen mit starker Heteropyknose der Chromozentren und der distalen Chromosomenenden täuschten in der Photographie einen Chromatiden-Längsspalt zwischen proximalem und distalem Chromosomenende vor. Die längeren Chromosomen führten in der Photographie durch Verbiegungen in der Tiefen-Ebene des Objektes zu falschen, nämlich kürzeren Meßwerten.
Unabhängig von der Zeichnung sehr gut ausgebreiteter Metaphasen für die Messung und für die Bestimmung räumlicher Lagebeziehungen wurde eine wesentlich größere Anzahl für Chromosomenzählungen photographiert oder direkt ausgezählt.

Der Kontraktionszustand der gemessenen Chromosomen schwankt in weiten Grenzen sowohl innerhalb der mitotischen als auch zwischen mitotischen und meiotischen Metaphasen. Um einen Vergleich durchführen zu können, wurden daher sämtliche Werte in relative Anteile des Gesamtgenoms umgerechnet. Der haploide Chromosomensatz gilt dabei als 1000, bzw. der diploide Satz als 2000.

Korrekterweise müßten die Bezugswerte etwas niedriger liegen, da es sich um männliche Genome mit heterozygoten Geschlechtschromosomen handelt. Da jedoch das X-Chromosom nicht direkt identifiziert werden kann, und andererseits die mögliche Größendifferenz zwischen X und Y weniger als 5 % der gesamten

Genomlänge ausmacht, wurde zunächst auf diese Korrektur verzichtet. Näherungswerte für die korrekte haploide Genomlänge mit 19 Autosomen und 1 X- oder Y-Chromosom werden unter den Ergebnissen besprochen.

Für die Untersuchung von Lagebeziehungen wurden die Beobachtungen von GROPP und ODUNJO (44) zur Konkordanz homologer Chromosomen sowie von HERREROS und Mitarbeitern (53) über die Längendifferenzen homologer Partner berücksichtigt.

Bisherige Beobachtungen zur Raum-Struktur mitotischer Chromosomen wurden ausnahmslos an somatischen Metaphasen gewonnen. Das gilt für die Lage-Untersuchungen bzw. -Exzentritäten einzelner Chromosomen in menschlichen Lymphozytenkulturen durch MILLER und Mitarbeiter (77, 78) als auch für die "Genomsonderung" in den Mitosen der regenerierenden Rattenleber durch GLÄSS und MARQUARDT (36, 37, 38, 39, 40).
Deren Ergebnisse lassen sich nur durch die Annahme von im einzelnen noch unbekannten Prinzipien einer strukturellen Ordnung der Chromosomen im Kern deuten.
Diese Hypothese wurde als weiteres Hilfsmittel zur Identifizierung der Chromosomen herangezogen.

2.40 Nomenklatur

Die Bezeichnung der Chromosomen richtet sich nach den international üblichen Verfahren. Soweit sie identifiziert werden können, werden die Geschlechtschromosomen mit X und Y benannt. Für die statistische Bearbeitung werden alle Chromosomen von 1 bis 40 durchnummeriert. Die Bezeichnung von homologen Paaren mit römischen Ziffern kann nicht angewendet werden, da diese den genetischen Kopplungsgruppen vorbehalten ist.

Bei der Besprechung der 19 Autosomen-Paare wird zur Unterscheidung den arabischen Ziffern 1 - 19 der Buchstabe 'P' vorangesetzt. Es heißt also P 1, P 2 etc. bis P 19 für Paare und 1, 2, 3, etc. bis 40 für Einzelchromosomen.

3.00 ERGEBNISSE

3.10 Allgemeine Morphologie

Die Spermatogonien bilden die basale Zellschicht in den Tubuli contorti der Mäusehoden. Nach der Kernstruktur lassen sich zwei Typen unterscheiden: C = crustlike und D = dustlike (64). Diese beiden Typen treten entsprechend der wellenförmig verlaufenden Spermiogenese entlang des Tubulus in unterschiedlicher Häufigkeit in Erscheinung. Fast immer vorhanden sind die grobschollig färbbaren Kerne des C-Typs, die regelmäßig etwa 40 kräftig färbbare Hetrochromatinschollen enthalten. OHNO und Mitarbeiter (91, 93, 95) wiesen bereits darauf hin, daß es sich hierbei mit großer Wahrscheinlichkeit um die heterochromatischen Chromozèntren der einzelnen Chromosomen handeln dürfte. In nur schwach gequetschten Kernen scheinen diese Chromozentren in jeweils 20 eng benachbarten Doppelschollen gepaart vorzuliegen. Stärkere Quetschung verwischt diesen Eindruck durch eine vermutlich mechanische Trennung der nicht fest assoziierten Chromozentren-Paare.

Einen Nucleolus enthalten diese Spermatogonienkerne niemals.

Bei den eindeutig größeren Kernen des D-Types ist dagegen stets ein Nucleolus vorhanden, der immer mit einem heterochromatischen Komplex in Verbindung steht. Recht häufig besteht dieser Komplex aus einem großen und einem wesentlich kleineren Anteil und gelegentlich ist für beide Teile eine Zwei-Strängigkeit zu beobachten. OHNO und Mitarbeiter (22, 93, 95, 96) nehmen daher an, daß der heterochromatische Komplex der D-Typ-Spermatogonien den morphologischen Ausdruck einer positiven, praemeiotischen Heteropyknose des XY-Bivalents darstellte. Das Feulgen-positive Material der Autosomen ist bei diesem Kerntyp feinfädig über den ganzen Kern verteilt.

Im Gegensatz zum immer vorhandenen Typ C ist der Typ D nur an isolierten Stellen des Tubulus gehäuft anzutreffen. Diese Inseln von D-Kernen werden auf der einen Seite von einer Häu-

fung mitotischer Spermatogonien-Meta- und Anaphasen und auf der anderen Seite zunächst von Spermatozyten-I-Interphase- und weiterhin von Leptotänstadien begrenzt.
LEBLOND und CLERMONT (64) haben die Rhythmik in der Spermiogenese genau untersucht und lieferten ein zuverlässiges Schema des zeitlichen und räumlichen Ablaufs, das wertvolle Hinweise für die Auswahl des Materials und für die korrekte Interpretation der beobachteten Chromosomenfigurationen geben konnte.

Da sich immer mehrere Zyklen der Spermiogenese im Tubulus räumlich überlagern, können markante Stadien zur Auffindung anderer Stadien beitragen (64). So darf festgehalten werden, daß ein Ende einer Insel von D-Spermatogonien von Kernen mit beginnendem Pachytän überlagert wird.
Das Ende einer Pachytänzone fällt dagegen mit dem Übergang von Leptotän nach Zygotän einer später einsetzenden Entwicklungswelle zusammen, so daß auf engstem Raum nebeneinander die Stadien: Leptotän, Zygotän, Pachytän und Diplotän bzw. Diakinese, zu beobachten sind.
In der räumlichen Anordnung liegen dabei die Kerne im Leptotän und Zygotän peripher direkt über den C-Spermatogonien, während Pachytän- und Diplotän-Kerne etwas mehr zentral auftreten und bereits mit Sertoli-Zellen vergesellschaftet sind. Diese Stelle, die für zytologische Untersuchungen am ergiebigsten ist, kann durch einfache Lupenbetrachtung des gefärbten, aber noch nicht gequetschten Tubulus mit einiger Sicherheit herausgefunden werden. Auf der einen Seite wird sie von der langen Zone kräftig gefärbter Pachytän-Kerne begrenzt, und nach der anderen Seite schließt sich ein schmales Band von gleichfalls sehr kräftig gefärbten Kernen an, das die meiotischen Metaphasen enthält.
Die beiden meiotischen Teilungen scheinen sehr schnell aufeinander zu folgen, da morphologisch nur eine schmale, sich spiralig um das Tubuluslumen windende Zone in Erscheinung tritt, in welcher, sich gegenseitig räumlich überlagernd, beide Metaphasen zu finden sind (8, 23, 54, 55, 81, 99, 100, 101). Mit nur ganz geringem Abstand folgt in der Tubuluslänge der Meiose-Zone wieder eine neue, recht lange, Pachytän-Zone.

Von peripher nach zentral sind im allgemeinen fünf bis sechs Spermiogenese-Reihen unterschiedlicher Entwicklungshöhe zu finden. Die Längenausdehnung jeder Entwicklungsreihe kann auf etwa 10 mm geschätzt werden.

3.20 Chromosomenzahl

In den ausgezählten Metaphasen ergab sich mit großer Regelmäßigkeit die normale Chromosomenzahl mit 40 Elementen in den Spermatogonien-Mitosen (Tabelle 1 a), die als somatische Teilungen gelten können, und mit jeweils 20 Bivalenten in den meiotischen Metaphasen (Tabelle 1 b).
Die Mitosen der soliden Impftumoren sind in der Regel hyperdiploid (Tabelle 1 c). Neben gleichfalls häufigen hypertetraploiden Kernen kommen jedoch auch in größerer Zahl aneuploide und näherungsweise triploide Zellen vor.

Im allgemeinen kann die Untersuchung BAYREUTHERs (3) bestätigt werden, der bevorzugt hyperdiploide und gelegentliche hypertetraploide Zellen fand. Das im Gegensatz dazu häufige Auftreten von aneuploiden Chromosomensätzen könnte darauf beruhen, daß dieser Tumor nicht in der Ascitesform, sondern als solides Karzinom untersucht wurde. Ähnliche Variationen der chromosomalen Stammlinien und der gesamten Populationszusammensetzungen sind bereits mehrmals beschrieben worden (4, 14, 19, 28, 33, 43, 48, 49, 51, 58, 66, 67, 73, 83, 97, 102, 118, 119, 130, 132, 133). Die Tabelle 1 gibt zusammenfassend einen Überblick über die beobachteten Chromosomenzahlen.

Tabelle 1

Beobachtete Chromosomenzahlen

a) Mitosen der Spermatogonien (n = 127)

Chromosomenzahl	Zellenzahl
36	1
38	3
39	6
40	107
41	3
42	1
76	1
80	4

b) Meiosen (n = 34)

Chromosomenzahl	Zellenzahl
19	1
20	33

c) Mitosen im MAT-Tumor (n = 206)

Chromosomenzahl	Zellenzahl	Chromosomenzahl	Zellenzahl	Chromosomenzahl	Zellenzahl
~ 1 n		~ 2 n		~ 3 n	
23	1	32	2	51	4
26	2	34	2	52	3
28	1	36	3	53	3
29	1	37	2	54	3
30	1	38	2	55	2
		39	2	56	2
		40	3	57	2
		41	3	58	2
		42	3	61	2
		43	4	63	1
		44	4	64	1
		45	12	65	1
		46	22	66	2
		47	8	67	4
		48	2	68	6
		49	6	69	6
		50	4	70	3
~ 4 n		~ 5 n		~ 6 n	
71	1	92	7	111	1
73	1	93	4	114	1
74	1	94	1	116	1
75	2	95	4	117	1
76	3	96	3	119	2
77	2	97	1	120	2
80	1	99	1	121	1
81	1	100	2	122	2
82	1	101	2	124	1
83	1	102	1	127	1
85	1	105	1		
86	2	106	1	131	1
87	4	108	1	138	1
89	1	110	2		

3.30 Die Chromosomenlängen

Im Verlaufe der Zellteilung kontrahieren sich die Chromosomen von langgestreckten fädigen Elementen in der frühen Prophase bis zu den kompakten stabförmigen Einheiten der Metaphase und der frühen Anaphase. Weiterhin üben die präparativen Maßnahmen einen im einzelnen kaum abschätzbaren Einfluß auf die Kontraktion und damit auf die Chromosomenlänge aus.
Um vergleichbare Daten zu erhalten, wird daher die Summe aller Chromosomenlängen einer Metaphase auf den Grundwert 1000 für das haploide Genom umgerechnet und entsprechend werden die Meßwerte der einzelnen Chromosomen in Promille des Gesamtgenoms angegeben.

In der Spermatogonien-Metaphase schwankt die Gesamtlänge von der frühen Prometaphase bis zur beginnenden Anaphase zwischen 370 und 145 µm. Zwischen dem Pachytän und der Metaphase I der Meiose bewegt sich die Schwankung zwischen 720 und 170 µm, und die kleinsten Gesamtlängen wurden mit 110 bis 75 µm während der meiotischen Metaphase II gemessen.
Die Längen der Tumorchromosomen entsprechen den Chromosomen der Spermatogonien-Mitosen.

Der sorgfältige Vergleich von Photographien und Zeichnungen ergab eine deutliche Überlegenheit der Zeichnung für die Messung der Chromosomenlänge. Geringfügige Umknickungen der proximalen Chromosomenenden erscheinen in der Photographie als sekundäre Verdickungen oder Einschnürungen; Verbiegungen in der Tiefenebene täuschen einen falschen Chromatidenspalt vor, und selbst bei guter Streckung der Chromosomen treten infolge immer vorhandener Tiefen-Unschärfen falsche Längenmessungen auf.

Sämtliche Längenmessungen, die für vergleichende Zwecke dienen sollten, wurden daher an Zeichnungen vorgenommen. Die in relative Anteile des Gesamt-Genoms umgerechneten Meßwerte sind in den Tabellen 2 bis 5 aufgeführt.

3.31 Chromosomen der Spermatogonien-Mitosen

Von 30 sehr gut ausgebreiteten Metaphasen konnten Zeichnungen angefertigt werden.

Von jedem Chromosom wurden beide Chromatiden getrennt gemessen und durch Mittelung ein einheitlicher Wert für die jeweilige Chromosomenlänge errechnet.

Tabelle 2 enthält die Werte für die einzelnen Metaphasen nach Umrechnung in relative Anteile der diploiden Gesamtlänge = 2 000. Die Vergrößerung betrug regelmäßig 2 500 x. Der Intervallabstand für die Messung war z. T. auf 1 mm, z. T. auf 0,2 mm festgelegt.

In den letzten Spalten enthält die Tabelle den Wert der mittleren jeweiligen Chromosomenlänge und die Standardabweichung vom Mittelwert (Abb. 1).

Tabelle 2

Relative Längen (2 n = 2000) der Chromosomen 1 - 40
aus 30 (mitotischen) Metaphasen

Metaphase Nr.	Chromosom Nr.							
	1	2	3	4	5	6	7	8
1	70,0	66,8	65,2	65,2	65,2	63,6	63,6	62,0
2	82,6	78,6	74,6	74,6	60,8	60,8	58,8	58,8
3	80,8	77,8	76,2	74,0	64,8	64,0	58,8	58,0
4	71,3	68,0	67,0	67,0	63,6	61,6	59,4	56,0
5	75,6	75,6	69,3	69,3	69,3	63,0	63,0	63,0
6	87,6	81,8	75,9	75,9	70,1	70,1	70,1	64,2
7	76,2	76,2	76,2	70,7	70,7	63,2	63,2	63,2
8	80,1	80,1	80,1	72,8	72,8	65,5	65,5	65,5
9	72,8	65,5	65,5	65,5	65,5	65,5	65,5	58,2
10	70,7	70,7	70,7	70,7	70,7	62,9	62,9	62,9
11	73,4	66,8	65,2	65,2	65,2	65,2	65,2	63,6
12	85,0	85,0	75,4	75,4	62,0	60,0	59,2	59,2
13	82,8	75,0	75,0	68,6	65,6	60,8	59,2	58,6
14	73,4	71,0	70,2	68,0	66,4	62,4	61,6	61,6
15	70,3	70,3	64,7	64,7	64,7	64,7	60,1	60,1
16	73,3	73,3	68,1	68,1	62,9	62,9	62,9	62,9
17	82,4	76,1	69,6	63,4	63,4	57,0	57,0	57,0
18	82,4	76,1	63,4	63,4	63,4	63,4	63,4	63,4
19	70,4	70,4	70,4	70,4	70,4	62,6	62,6	62,6
20	79,0	77,2	77,2	75,2	61,6	59,8	59,8	57,8
21	86,4	76,8	74,4	73,6	60,2	60,2	59,4	59,4
22	71,8	68,6	67,4	66,4	63,0	61,0	59,0	55,6
23	77,2	77,2	70,8	70,8	70,8	63,4	63,4	63,4
24	78,8	70,9	70,9	70,9	70,9	63,0	63,0	63,0
25	82,6	82,6	77,8	72,9	72,9	68,0	68,0	68,0
26	80,6	74,4	74,4	68,2	68,2	68,2	68,2	62,0
27	77,6	69,0	69,0	69,0	60,3	60,3	60,3	60,3
28	70,6	70,6	64,2	64,2	64,2	64,2	64,2	57,8
29	72,2	67,6	64,9	64,9	62,9	62,9	62,9	62,0
30	72,4	70,8	63,5	62,6	62,6	62,0	62,0	61,0
$\bar{x}$	77,0	73,7	70,6	69,0	65,8	63,1	62,4	61,0
$\pm$ s	1,0	0,9	0,9	0,7	0,7	0,5	0,6	0,5

Tabelle 2

Metaphase Nr.	Chromosomen Nr.							
	9	10	11	12	13	14	15	16
1	62,0	57,0	55,4	55,4	53,8	52,2	52,2	52,2
2	58,8	58,8	56,8	54,8	54,8	52,8	50,8	50,8
3	58,0	55,0	54,2	54,2	52,6	52,6	51,0	51,0
4	56,0	55,0	55,0	54,0	54,0	54,0	53,0	53,0
5	63,0	63,0	56,7	56,7	56,7	56,7	56,7	50,4
6	64,2	58,4	58,4	58,4	58,4	58,4	58,4	58,4
7	63,2	57,7	57,7	57,7	57,7	57,7	57,7	50,2
8	58,2	58,2	58,2	58,2	58,2	58,2	58,2	58,2
9	58,2	58,2	58,2	58,2	58,2	58,2	58,2	58,2
10	62,9	62,9	62,9	62,9	55,0	55,0	55,0	55,0
11	62,0	62,0	59,0	55,4	55,4	53,8	52,2	52,2
12	58,4	56,8	52,3	52,3	52,3	52,3	51,0	51,0
13	56,0	56,0	55,4	54,6	54,6	52,6	52,6	50,8
14	57,6	56,8	55,2	55,2	54,4	54,4	54,4	53,6
15	60,1	60,1	59,1	59,1	59,1	55,6	55,6	55,6
16	62,9	62,9	62,9	57 6	57,6	57,6	57,6	52,4
17	57,0	57,0	57,0	50,7	50,7	50,7	50,7	50,7
18	63,4	57,0	57,0	57,0	57,0	57,0	57,0	57,0
19	62,6	62,6	62,6	62,6	54,7	54,7	54,7	54,7
20	57,8	57,8	57,8	54,0	54,0	54,0	50,2	50,2
21	52,8	52,8	52,8	52,8	52,0	52,0	52,0	51,4
22	55,6	54,6	54,6	54,6	53,6	53,6	53,6	53,6
23	58,0	58,0	58,0	58,0	58,0	58,0	58,0	58,0
24	63,0	63,0	55,2	55,2	55,2	55,2	55,2	55,2
25	63,2	63,2	58,3	58,3	58,3	58,3	53,5	53,5
26	62,0	62,0	62,0	55,8	55,8	55,8	55,8	55,8
27	60,3	60,3	60,3	60,3	60,3	60,3	60,3	50,3
28	57,8	57,8	57,8	57,8	57,8	57,8	57,8	57,8
29	59,2	58,3	55,5	55,5	55,5	55,5	54,6	53,7
30	56,4	56,4	56,4	55,6	54,8	53,9	53,0	52,1
$\bar{x}$	59,7	58,6	57,4	56,5	55,7	55,3	54,7	53,9
$\pm$ s	0,5	0,5	0,5	0,5	0,4	0,4	0,5	0,5

Tabelle 2

Metapha-se Nr.	Chromosomen Nr.							
	17	18	19	20	21	22	23	24
1	52,2	52,2	50,6	50,6	49,0	49,0	49,0	49,0
2	50,8	48,8	48,8	48,8	46,8	46,8	46,8	46,8
3	50,2	49,6	46,4	46,4	46,4	45,6	45,6	45,6
4	51,8	51,8	51,8	50,8	49,6	48,6	48,6	46,4
5	50,4	50,4	50,4	50,4	50,4	50,4	50,4	50,4
6	52,6	52,6	52,6	52,6	52,6	46,7	46,7	46,7
7	50,2	50,2	50,2	50,2	50,2	50,2	43,6	43,6
8	58,2	50,9	50,9	50,9	50,9	50,9	43,7	43,7
9	50,9	50,9	50,9	50,9	50,9	50,9	50,9	50,9
10	55,0	55,0	55,0	55,0	55,0	55,0	47,1	47,1
11	50,6	50,6	50,6	49,0	49,0	47,2	47,2	47,2
12	51,0	51,0	47,0	47,0	47,0	47,0	47,0	47,0
13	50,8	50,0	47,6	47,6	46,8	46,8	46,8	46,8
14	51,4	51,4	51,4	51,4	50,6	49,0	49,0	48,2
15	55,6	55,6	55,6	55,6	51,0	51,0	51,0	51,0
16	52,4	52,4	52,4	52,4	47,2	47,2	47,2	47,2
17	50,7	50,7	50,7	50,7	50,7	50,7	50,7	44,4
18	57,0	57,0	57,0	50,7	50,7	50,7	50,7	50,7
19	54,7	54,7	54,7	54,7	54,7	46,7	46,7	46,7
20	48,2	48,2	48,2	48,2	48,2	46,4	46,4	46,4
21	51,4	51,4	48,6	48,6	48,6	47,6	47,6	46,8
22	53,6	52,4	52,4	52,4	50,4	50,4	50,4	48,2
23	58,0	51,5	51,5	51,5	51,5	51,5	45,1	45,1
24	55,2	55,2	55,2	55,2	55,2	55,2	55,2	55,2
25	53,5	53,5	53,5	53,5	53,5	48,6	43,7	43,7
26	55,8	49,6	49,6	49,6	49,6	49,6	49,6	49,6
27	51,7	51,7	51,7	51,7	51,7	51,7	51,7	51,7
28	51,2	51,2	51,2	51,2	51,2	51,2	44,7	44,7
29	53,7	52,8	51,9	51,9	50,9	49,0	49,0	48,1
30	52,1	52,1	52,1	52,1	52,1	51,1	49,5	49,5
$\bar{x}$	52,7	51,8	51,4	51,0	50,4	49,4	48,0	47,6
$\pm$ s	0,5	0,4	0,5	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5

Tabelle 2

Metapha-	Chromosomen Nr.							
se Nr.	25	26	27	28	29	30	31	32
1	47,2	47,2	47,2	47,2	45,6	45,6	42,4	42,4
2	46,8	44,8	44,8	42,8	42,8	40,8	40,8	40,8
3	45,6	45,6	45,6	44,2	44,2	44,2	44,2	43,4
4	45,4	45,4	44,2	44,2	43,2	43,2	43,2	43,2
5	44,1	44,1	44,1	44,1	44,1	44,1	42,4	42,4
6	40,9	40,9	40,9	40,9	40,9	40,9	35,0	35,0
7	43,6	43,6	43,6	43,6	43,6	43,6	43,6	37,1
8	43,7	43,7	43,7	43,7	43,7	43,7	36,4	36,4
9	50,9	43,6	43,6	43,6	43,6	43,6	43,6	36,4
10	47,1	47,1	47,1	39,3	39,3	39,3	39,3	39,3
11	47,2	47,2	45,6	45,6	45,6	45,6	44,0	42,4
12	47,0	46,2	46,2	45,0	45,0	44,0	43,0	38,0
13	46,2	45,2	46,2	46,2	46,2	44,4	43,6	42,0
14	48,2	47,4	46,6	43,4	42,6	41,0	40,2	40,2
15	44,5	44,5	44,5	44,5	44,5	38,9	38,9	38,9
16	47,2	47,2	41,9	41,9	41,9	41,9	41,9	36,5
17	44,4	44,4	44,4	44,4	44,4	44,4	44,4	44,4
18	44,4	44,4	44,4	44,4	44,4	44,4	44,4	38,0
19	46,7	46,7	46,7	46,7	39,0	39,0	39,0	39,0
20	46,4	44,4	44,4	44,4	42,4	42,4	40,6	40,6
21	46,8	46,0	46,0	46,0	46,0	43,8	43,8	43,0
22	46,0	45,0	45,0	45,0	43,0	43,0	43,0	42,8
23	45,1	45,1	45,1	45,1	45,1	45,1	38,6	32,2
24	47,3	47,3	47,3	47,3	47,3	39,4	39,4	39,4
25	43,7	43,7	38,5	38,5	38,5	38,5	38,5	38,5
26	49,6	43,0	43,0	43,0	43,0	43,0	43,0	43,0
27	43,1	43,1	43,1	43,1	43,1	43,1	43,1	43,1
28	44,7	44,7	44,7	44,7	44,7	44,7	44,7	38,5
29	47,2	46,3	46,3	45,4	45,4	43,5	42,5	40,7
30	47,6	47,6	46,8	45,9	45,0	43,2	42,4	42,4
$\bar{x}$	46,0	45,2	44,7	44,1	43,6	42,7	41,7	40,0
$\pm s$	0,4	0,3	0,4	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5

Tabelle 2

Metapha-se Nr.	Chromosomen Nr.							
	33	34	35	36	37	38	39	40
1	40,8	40,8	37,6	35,8	32,6	30,8	27,6	25,8
2	39,8	38,8	38,8	37,8	37,8	35,8	31,8	23,6
3	42,0	40,4	39,6	38,0	38,0	33,6	28,2	24,4
4	43,2	42,0	42,0	41,0	41,0	33,4	30,2	28,0
5	37,8	37,8	31,5	31,5	31,5	25,2	25,2	18,9
6	35,0	29,2	29,2	29,2	29,2	23,4	23,4	13,2
7	37,1	37,1	37,1	31,7	31,7	31,7	24,1	19,6
8	36,4	36,4	36,4	29,2	29,2	20,1	14,6	14,6
9	36,4	36,4	36,4	36,4	29,0	29,0	29,0	21,7
10	39,5	31,4	31,4	31,4	23,6	23,6	23,6	19,9
11	40,8	40,8	35,8	32,6	32,6	32,6	27,8	20,6
12	38,0	38,0	37,0	37,0	37,0	31,0	31,0	25,0
13	42,0	41,2	40,6	39,0	36,0	34,4	25,9	25,0
14	38,6	37,8	36,4	35,6	35,6	31,6	31,6	24,6
15	35,4	35,4	35,4	35,4	35,4	27,8	25,0	20,7
16	36,5	36,5	36,5	36,5	31,0	26,1	26,1	26,1
17	44,4	44,4	38,0	38,0	38,0	33,5	33,5	25,3
18	38,0	31,7	26,5	26,5	26,5	25,4	25,4	25,4
19	39,0	39,0	31,3	31,3	31,3	23,5	23,5	15,7
20	40,6	38,6	38,6	38,6	38,6	38,6	32,8	24,4
21	38,4	38,4	38,4	38,4	38,4	33,4	28,4	25,2
22	42,8	42,8	42,8	39,0	39,0	33,2	29,0	22,8
23	32,2	32,2	32,2	32,2	32,2	25,8	25,8	19,3
24	31,5	31,5	31,5	23,0	23,0	23,0	15,8	15,8
25	34,0	34,0	29,2	29,2	24,3	24,3	24,3	19,4
26	37,3	37,3	24,8	24,8	24,8	24,8	24,8	18,6
27	34,5	34,5	34,5	34,5	25,9	25,9	25,9	17,7
28	38,5	38,5	38,5	38,5	32,1	32,1	25,7	25,7
29	39,8	38,8	37,7	34,0	34,0	27,8	27,8	26,8
30	41,5	40,6	39,7	34,4	34,4	28,2	27,7	26,5
$\bar{x}$	38,4	37,4	35,5	34,0	32,5	29,0	26,5	22,0
$\pm$ s	0,6	0,7	0,8	0,8	0,9	0,8	0,8	0,7

3.32 Meiotische Chromosomen

Neun meiotische Metaphasen und ein meiotischer Prophasekern (Nr. 10) wurden gezeichnet und vermessen.
Wie die Chromatiden der mitotischen Chromosomen werden die Partner der meiotischen Bivalente zunächst getrennt gemessen und nach einer Mittelung in die Tabelle 3 aufgenommen. Eine Ausnahme macht hier das XY-Bivalent, das wegen seiner achiasmatischen End-zu-End-Bindung mit seiner ganzen Länge erfaßt wurde. Alle anderen 19 autosomalen Bivalente sind längs gepaart und konnten daher mit der jeweiligen Länge der homologen Partner erfaßt werden.

Aus der Tabelle 2 war für die Gesamtlänge der 19 Autosomen-Paare der Wert 2000 - X - Y zu ermitteln. Als X-Chromosom wird das 5. und als Y das 40. Chromosom angesehen. Damit ist die autosomale Gesamtlänge im diploiden Satz = 1912 und im haploiden Satz = 956 zu setzen, um direkt vergleichbare Werte für die meiotischen Chromosomen zu erhalten. Auf diese Gesamtlänge wurden hier die relativen Einzellängen bezogen (Tabelle 3).

Tabelle 3

Relative Länge meiotischer Bivalente (1 n = 956 + (X + Y) = 1044)

Meta-phase Nr.	Bivalent-Nr.								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	103,5	84,7	84,7	65,9	56,5	56,5	56,5	56,5	56,5
2	86,0	61,4	61,4	61,4	61,4	61,4	49,2	49,2	49,2
3	78,3	69,5	69,5	60,9	60,9	60,9	60,9	60,9	52,2
4	64,5	64,5	64,5	64,5	64,5	64,5	51,6	51,6	51,6
5	83,1	71,2	71,2	71,2	59,3	59,3	59,3	59,3	59,3
6	68,9	68,9	68,9	57,4	57,4	57,4	57,4	57,4	57,4
7	80,4	75,9	75,9	66,4	56,9	56,9	56,9	56,9	47,4
8	70,0	70,0	60,2	60,2	60,2	60,2	50,2	50,2	50,2
9	76,9	66,0	66,0	66,0	66,0	55,1	55,1	55,1	55,1
10	77,2	74,4	73,0	63,1	63,1	61,7	58,9	57,5	51,9
$\bar{m}$	80,4	70,7	69,5	63,7	60,6	59,4	55,6	55,5	53,1
$\pm$ s $\bar{m}$	3,5	2,1	2,1	1,3	1,0	0,9	1,3	1,1	1,2

Bivalent-Nr.										+
10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	
47,0	37,5	37,5	37,5	28,2	28,2	28,2	18,8	18,8	18,8	122,2
49,2	49,2	49,2	49,2	36,7	36,7	36,7	36,7	36,7	24,8	98,1
52,2	52,2	43,6	43,6	43,6	35,1	35,1	25,8	25,8	17,4	95,6
51,6	51,6	51,6	51,6	51,6	38,4	38,4	38,4	25,8	25,8	77,4
47,5	47,5	47,5	47,5	35,5	35,5	23,7	23,7	23,7	23,7	95,0
57,4	45,8	45,8	45,8	45,8	45,8	34,4	34,4	34,4	34,4	68,9
47,4	47,4	38,0	38,0	38,0	38,0	38,0	38,0	28,5	19,2	94,9
50,2	50,2	50,2	50,2	40,2	40,2	40,2	40,2	30,2	20,4	100,4
55,1	55,1	43,8	43,8	43,8	43,8	32,8	32,8	32,8	22,0	76,9
50,5	46,3	43,5	40,8	40,8	38,0	31,0	29,5	29,5	25,3	sex vesi
50,8	48,3	45,1	44,8	40,4	38,0	33,9	31,8	28,6	23,2	92,2
1,1	1,5	1,5	1,6	2,0	1,6	1,6	2,3	1,7	1,6	5,1

3.40 Die Ordnung der Chromosomen und das Idiogramm

Es wurde verschiedentlich mitgeteilt, daß bei günstigen Objekten mit morphologisch sicher zu identifizierenden Chromosomen die Homologen eines diploiden Genoms häufig große Längenunterschiede aufwiesen. Dieser Gesichtspunkt ist, soweit bekannt, noch nicht eingehend darauf untersucht worden, ob generell jeweils ein stärkerer und ein schwächer kontrahiertes haploides Genom vorliegt (53).
Für menschliche Lymphozytenkulturen wurde außerdem eine konstante räumliche Ordnung der Chromosomen in der Metaphaseplatte beschrieben, die nicht einmal durch die doch als recht schwerwiegend erscheinenden präparativen Maßnahmen der Quellung, Spreizung oder Quetschung wesentlich gestört wird (77, 78). Es ist auch eine jedem Cytologen vertraute Beobachtung, daß in präparativ unbeeinflußten Zellen die Metaphaseplatte in der Aufsicht eine konstante, artspezifische Konfiguration einnimmt.

GLÄSS machte bei der zytologischen Untersuchung der regenerierenden Rattenleber die Beobachtung einer "Genomsonderung" (36, 37, 38, 39, 40). Bei der Quetschung trennt sich das in der Regel diploide Genom entweder in zwei komplette haploide Sätze, oder doch zumindest in bestimmte Gruppen mit bevorzugten Chromosomenzahlen. Er konnte aus seinen Beobachtungen scharfsinnige Hypothesen zur Enstehung bestimmter bevorzugt häufiger aneuploider Zellstämme ableiten.
Die referierten Beobachtungen können noch nicht den Anspruch erheben, allgemein gültige Theorien zur Metaphase-Struktur zu bilden. Da im allgemeinen für Chromosomen-Untersuchungen nur Objekte herangezogen werden, die bereits aus den morphologischen Kriterien ihrer Chromosomen eindeutige Ergebnisse liefern, bestand bisher auch noch nicht die Notwendigkeit, solchen übergeordneten Kriterien nachzuspüren.

Zur genaueren Untersuchung konnten 17 mitotische Metaphasen herangezogen werden, die nach der Quetschung einen geschlossenen, annähernd kreisförmigen Eindruck boten und deren Chromosomen

möglichst isoliert und plan in einer Ebene vorlagen.

Zunächst wurden die Chromosomenlängen gemessen und die einzelnen Chromosomen in der Reihenfolge ihrer Länge aufgereiht.

Unter Berücksichtigung der ungleichen Länge homologer Chromosomen (33) bieten sich in jedem Genom einige Chromosomen mit konkordanten Gestalt-Merkmalen als homologe Partner an (45).

Um das Prinzip der Längen-Klassifizierung nicht völlig außer acht zu lassen, wurden konkordante Chromosomen nur dann als Homologe angenommen, wenn ihr gegenseitiger Abstand weniger als fünf Positionen betrug, bzw. wenn höchstens vier andere Chromosomen, nach der Länge geordnet, zwischen zwei konkordanten Chromosomen lagen.

Die solcherart gewonnenen Festpunkte wurden in der Position ihres arithmetischen Mittels angenommen, so daß sich das Gesamt-Genom in mehrere Gruppen aufteilen ließ.

Im Beispiel seien jeweils Konkordant die Chromosomen: 2/4, 8/12, 17/20, 31/36, 38/39 und als kleinstes Einzel-Chromosom ist Nr. 40 als Y zu identifizieren.

Daraus resultiert die vorläufige Aufreihung:

$$1, 3, \overset{2}{4}, 5, 6, 7, 9, 10, \overset{8}{12}, 11, 13, 14, 15, 16,$$

$$18, \overset{17}{20}, 19, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30,$$

$$32, \overset{31}{36}, 33, 34, 35, 37, \overset{38}{39}, 40.$$

Nun wurde - ausgehend von den vorhandenen Fixpunkten - die ursprüngliche Metaphase rekonstruiert. Die Position der einzelnen Chromosomen der noch nicht homologisierbaren Gruppen bot dabei weitere Hinweise aus der Stellung zueinander in der Metaphase.

In gut ausgebreiteten Metaphasen ergab sich schließlich eine völlige Trennung in zwei Gruppen, die jeweils einem haploiden Genom entsprechen. Die Längendifferenz der aus der gestaltlichen Konkordanz angenommenen Homologen setzt sich dabei auch unter den sonst nicht zu identifizierenden Partnern fort. Es ergibt sich in der Regel ein längeres und ein kürzeres haploides Genom.
In enger gelagerten Metaphasen weist die hypothetische Trennungslinie häufiger scharfe Abknickungen auf, eine vergleichbare Trennung ist aber noch durchführbar (Abb. 1 und 2).
In Tabelle 4 sind die Chromosomenlängen für die ermittelten Idiogramme zusammengestellt.

Zur orientierenden Kontrolle wurde dieses Verfahren auf die Metaphase-Abbildungen zahlreicher Untersuchungen der verschiedensten Objekte übertragen und konnte regelmäßig bestätigt werden. Es konnte eine sehr gute Übereinstimmung mit den angegebenen Idiogrammen erzielt werden, und innerhalb untrennbarer Gruppen konnte eine wesentliche Verfeinerung der Aufteilung erreicht werden.

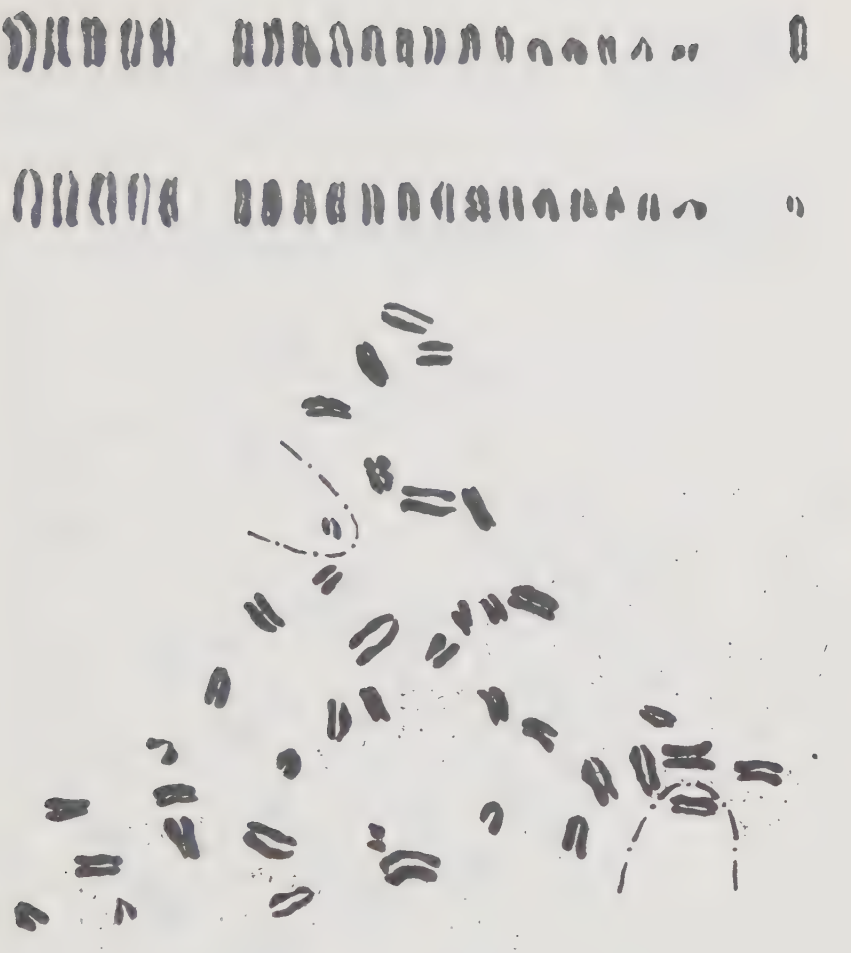

Abb. 1 Metaphaseplatte und Idiogramm einer Spermatogonien-Mitose der Maus (ca. 3000 x).
Gepunkteter Hintergrund: Haploider Chromosomensatz.
X und Y in gestricheltem Bereich.

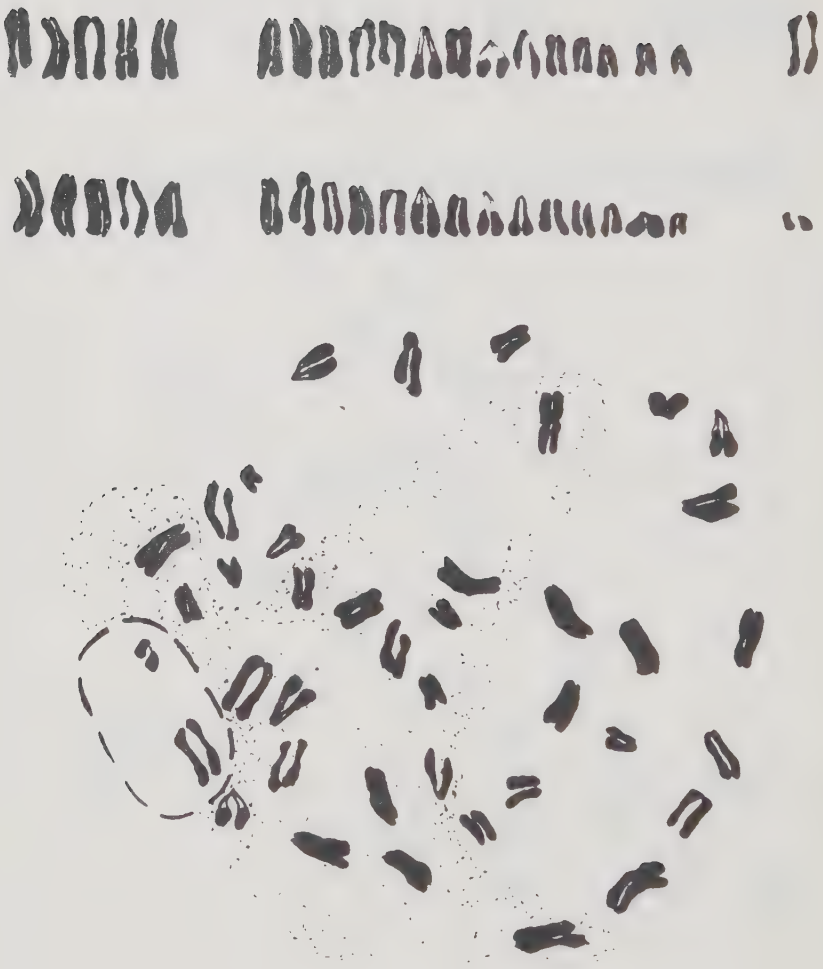

Abb. 2 Metaphaseplatte und Idiogramm einer Spermatogonien-Mitose der Maus (ca. 3000 x).
Gepunkteter Hintergrund: Haploider Chromosomensatz.
X und Y in gestricheltem Bereich.

Tabelle 4

Chromosomenlängen aus 17 Metaphasen: Nach Konkordanz und räumlicher Verteilung (Genomsonderung) zu Paaren geordnet

Metaphase Nr.		P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10
1	lang	70,6	70,6	64,2	64,2	57,8	57,8	57,8	57,8	50,9	50,9
	kurz	64,2	64,2	64,2	57,8	57,8	57,8	57,8	50,9	50,9	50,9
2	lang	77,3	70,8	70,8	64,4	59,0	59,0	59,0	59,0	59,0	50,5
	kurz	77,3	70,8	64,4	64,6	59,0	59,0	59,0	50,5	50,5	50,5
3	lang	75,6	75,6	69,3	63,0	63,0	56,7	56,7	56,7	50,0	50,0
	kurz	69,3	69,3	63,0	63,0	56,7	56,7	50,0	50,0	50,0	50,0
4	lang	70,3	64,7	64,7	59,2	59,2	59,2	59,2	56,6	56,6	56,6
	kurz	70,3	64,7	59,2	59,2	59,2	56,6	56,6	56,6	51,0	51,0
5	lang	78,8	70,9	70,9	70,9	63,0	55,2	55,2	55,2	55,2	55,2
	kurz	70,9	63,0	63,0	63,0	63,0	55,2	55,2	55,2	55,2	47,3
6	lang	87,6	81,7	70,1	70,1	64,2	58,4	58,4	58,4	58,4	52,6
	kurz	75,9	75,9	70,1	64,2	58,4	58,4	52,6	52,6	52,6	46,7
7	lang	73,4	68,1	62,9	62,9	62,9	62,9	57,6	57,6	57,6	52,4
	kurz	73,4	68,1	62,9	62,9	57,6	52,4	52,4	52,4	52,4	47,2
8	lang	82,6	77,8	72,9	68,0	63,2	58,3	58,3	53,5	53,5	53,5
	kurz	82,6	72,3	68,0	63,2	58,3	58,3	53,5	53,5	53,5	53,5
9	lang	76,2	76,2	70,7	63,2	56,7	56,7	56,7	50,2	50,2	50,2
	kurz	76,2	70,7	63,2	63,2	56,7	56,7	56,7	50,2	44,6	44,6
10	lang	82,4	69,7	63,4	63,4	57,1	57,1	50,7	50,7	50,7	50,7
	kurz	76,1	57,1	57,1	57,1	50,7	50,7	50,7	50,7	44,6	44,6
11	lang	80,6	74,4	68,2	68,2	68,2	62,0	55,6	55,6	49,4	49,4
	kurz	74,4	68,2	62,0	62,0	55,6	55,6	55,6	55,6	49,4	49,4
12	lang	80,1	80,1	72,8	65,5	65,5	58,4	58,4	58,4	51,0	51,0
	kurz	80,1	72,8	65,5	58,4	58,4	58,4	58,4	58,4	51,0	43,5
13	lang	82,4	63,4	63,4	63,4	63,4	57,1	57,1	57,1	57,1	57,1
	kurz	76,1	63,4	63,4	63,4	57,1	57,1	57,1	57,1	50,9	44,6
14	lang	77,6	69,0	69,0	60,3	60,3	60,3	60,3	60,3	60,3	51,7
	kurz	69,0	60,3	60,3	60,3	60,3	60,3	51,7	51,7	51,7	43,1
15	lang	70,7	70,7	70,7	62,9	62,9	62,9	62,9	55,0	55,0	55,0
	kurz	70,7	70,7	62,9	62,9	55,0	55,0	55,0	55,0	55,0	55,0
16	lang	72,8	65,5	65,5	58,2	58,2	58,2	58,2	58,2	51,0	51,0
	kurz	65,5	65,5	65,5	58,2	58,2	58,2	58,2	51,0	51,0	51,0
17	lang	70,4	70,4	70,4	62,6	62,6	62,6	54,7	54,7	54,7	54,7
	kurz	70,4	70,4	62,6	62,6	62,6	62,6	54,7	54,7	54,7	46,7
$\bar{m}$		75,1	69,6	65,8	62,8	59,8	58,0	56,3	54,8	52,7	50,4
$\pm s\bar{m}$		0,9	1,0	0,7	0,6	0,7	0,5	0,6	0,5	0,6	0,6
$\bar{m}$ lang		77,0	71,7	68,2	64,1	61,6	59,0	57,5	56,2	54,2	52,5
$\bar{m}$ kurz		73,1	67,5	63,4	61,5	57,9	57,0	55,0	53,3	51,1	48,2
Δ lang/kurz		3,9	4,2	4,8	2,6	3,7	2,0	2,5	2,9	3,1	4,3

Tabelle 4

P11	P12	P13	P14	P15	P16	P17	P18	P19	Y	X	haploide Autosomenlä
50,9	44,9	44,9	44,9	44,9	38,5	38,5	38,5	32,1			980,7
44,9	44,9	44,9	44,9	44,9	38,5	38,5	32,1	25,7	25,7	57,8	935,8
50,5	44,2	44,2	44,2	44,2	38,6	32,2	32,2	25,8			984,9
44,2	44,2	44,2	44,2	32,2	32,2	32,2	32,2	19,3	25,8	59,0	930,3
50,0	50,4	44,1	44,1	44,1	44,1	37,9	31,5	25,2			987,6
50,0	44,1	44,1	44,1	44,1	37,9	31,5	31,5	18,9	25,2	63,0	924,2
56,6	51,0	45,5	45,5	45,5	39,9	33,4	33,4	33,4			990,5
51,0	45,5	45,5	39,9	39,9	33,4	33,4	27,8	23,3	20,7	64,7	924,1
55,2	55,2	55,2	55,2	47,3	39,4	31,5	23,6	14,9			1008,2
47,3	47,3	47,3	39,4	39,4	31,5	31,5	23,6	14,9	23,6	55,2	913,2
52,6	46,7	40,9	40,9	40,9	35,4	29,4	29,4	23,4			999,5
46,7	40,9	40,9	40,9	35,4	35,4	29,4	29,4	23,4	12,3	58,4	929,8
47,2	47,2	47,2	41,9	41,9	36,3	36,3	36,3	26,2			978,8
47,2	47,2	41,9	41,9	41,9	36,3	36,3	31,5	26,2	26,2	62,9	932,1
48,6	43,7	43,7	43,7	38,5	38,5	34,0	29,2	24,3			985,8
43,7	38,5	38,5	38,5	38,5	34,0	29,2	24,3	24,3	19,4	68,0	926,2
50,2	50,2	50,2	44,6	44,6	44,6	38,1	38,1	25,0			992,6
44,6	44,6	44,6	44,6	38,1	38,1	31,6	31,6	25,0	18,6	63,2	925,6
50,7	50,7	50,7	50,7	44,6	44,6	44,6	38,2	38,2			1008,9
44,6	44,6	44,6	44,6	44,6	44,6	38,2	31,7	31,7	25,4	57,1	908,6
49,4	49,4	49,4	43,4	43,4	43,4	37,2	24,8	24,8			996,8
49,4	43,4	43,4	43,4	43,4	37,2	24,8	24,8	18,8	24,8	62,0	916,4
51,0	51,0	43,5	43,5	43,5	36,0	36,0	29,0	14,6			989,3
43,5	43,5	43,5	43,5	36,0	36,0	36,0	29,0	14,6	21,8	58,4	931,5
50,9	50,9	50,9	50,9	44,6	44,6	31,6	25,4	25,4			996,7
44,6	44,6	44,6	44,6	38,0	38,0	25,4	25,4	25,4	25,4	57,1	920,8
51,7	51,7	51,7	51,7	43,1	43,1	34,6	34,6	25,9			1017,2
43,1	43,1	43,1	43,1	43,1	34,6	34,6	25,9	17,3	25,9	60,3	896,6
55,0	47,2	47,2	39,3	39,3	39,3	39,3	31,9	24,0			991,2
47,2	47,2	47,2	39,3	39,3	31,9	31,9	24,0	24,0	16,7	62,9	929,2
51,0	51,0	43,5	43,5	43,5	36,2	36,2	36,2	29,2			967,1
51,0	51,0	43,5	43,5	43,5	36,2	36,2	29,2	29,2	21,8	65,5	945,6
54,7	46,7	46,7	46,7	46,7	39,0	39,0	31,3	23,5			992,1
46,7	46,7	39,0	39,0	39,0	39,0	31,3	31,3	23,5	15,7	54,7	937,5
49,0	46,9	45,3	44,0	41,9	39,2	34,2	30,3	23,9	22,1	60,6	958,7
0,7	0,6	0,6	0,7	0,6	0,7	0,7	0,7	0,9	1,0	1,1	
51,5	48,9	47,0	45,6	43,6	42,4	35,9	32,0	25,1			992,2
46,5	44,8	43,6	42,3	40,1	36,2	32,5	28,5	22,7			925,1
5,0	4,1	3,4	3,3	3,5	6,0	3,4	3,5	2,4			67,1

3.50 Die Mitosen der soliden MAT-Karzinome

In entsprechender Weise wurde versucht, den Chromosomenbestand von 20 Tumor-Mitosen zu analysieren.

Bei den gezeichneten, vermessenen und versuchsweise idiogrammierten Mitosen handelt es sich nicht um ausgewählte Beispiele für die Tumor-Stammlinie mit 45/46 Chromosomen, sondern um beliebige aneuploide Mitosen. Das einzige Kriterium für die Auswahl war die Möglichkeit, gute Zeichnungen anfertigen zu können.

Um vergleichbare Werte aus diesen unterschiedlichen Mitosen zu erhalten, deren Chromosomenzahl zwischen 32 und 95 schwankt, wurde als mittlere Gesamtlänge jeder Metaphase die Chromosomenzahl mit der mittleren Chromosomenlänge (= 50) multipliziert und die relative Einzellänge jedes Chromosoms gegen diese fiktive Gesamtlänge errechnet.
Es fanden sich in unterschiedlicher Häufigkeit die von BAYREUTHER (3) beschriebenen Sonder-Chromosomen. Chromosom A ist auffallend lang und enthält annähernd in der Mitte einen nur schwach färbbaren Abschnitt. Chromosom B ist ebenfalls sehr groß und mediozentrisch. Zusätzlich fand sich häufig ein weiteres telozentrisches Chromosom, das noch deutlich größer ist als das größte Autosom und als Chromosom C bezeichnet wird. Abnorm kleine Chromosomen sind als "minutes" zusammengefaßt.

Für die vergleichende Analyse mußten die unterschiedlich großen Mitosen auf die normale Genomlänge gebracht werden. (19 Autosomen-Paare + X + Y). Als Kriterien dienten die Chromosomenlängen der Spermatogonien-Mitosen und die Konkordanz (45) der Chromosomengestalt nach den Maßstäben des Normal-Idiogramms. Eine zusätzliche Kontrolle über die Hypothese einer Genomsonderung (36, 37, 38, 39, 40) ließ sich nicht durchführen.
Für die einzelnen Chromosomen resultieren dabei recht unterschiedliche Ploidie-Verhältnisse. Tabelle 5 demonstriert diese Analyse. Es muß berücksichtigt werden, daß es sich hierbei höchstens um einen Analogie-Versuch handelt und eine Homologie

mit normalen Chromosomen in keiner Weise zu sichern ist. Der Versuch erscheint jedoch berechtigt, da auch das Genom der Tumorzelle in irgendeiner Form vom normalen Genom abstammt und die Tumorzelle immer noch morphologische, immunologische, physiologische und artspezifische Merkmale ihres Ursprungs besitzt.

Obgleich diese einschränkenden Kautelen beachtet werden müssen, ist die Chromosomen-Verteilung aufschlußreich. Der Bereich großer Chromosomen ist relativ dünn besetzt, während mittellange und kleine Chromosomen ungleich häufiger auftreten.

Tabelle 5

Idiogramm-Versuch für 20 Mitosen des solide wachsenden MAT

Meta-phase	Anz.d. Chromos.	A	B	C	P 1	P 2	P 3	P 4
1	38	108,5 88,5			65,2 79,2	65,2 65,2		60,6 60,6
2	38	108.2 91,5			66,6 74,9	70,7 66,6	62,3 66,6	66,6 54,1
3	32		85,0 77,9			70,8 63,7	63,7 63,7	
4	32		87,6		71,6 71,6	71,6 71,6	63,7 63,7	63,7 63,7
5	95	98,7	90,4 97,3 86,2 75,1	111,2 97,3	83,4 73,7	75,1 64,7	63,9 64,7 58,4 64,7	58,4 58,4 63,9 59,8
6	55	105,8	83,2 83,2	83,2 75,6	75,6 83,2	75,6 68,0	68,0 60,6	68,0 60,5
7	45	113,6	90,9		79,5	68,2	68,2 68,2	68,2 56,8
8	45	104,7 97,2		59,8	74,8 74,8	67,3 67,3	67,3 59,8	59,8 59,8
9	42	107,2	91,9	84,3	84,3 76,6	68,9 68,9	61,3 68,9	68,9 61,3
10	42	91,6	87,0	94,0	74,2	70,8 63,8	63,8 54,5	58,0 58,0
11	56		90,9 90,9	113,6	79,5	79,5 79,5	68,2 68,2 68,2	68,2 68,2 68,2
12	58	100,7	90,3 91,5 84,5		73,0 69,5 67,2	68,2 56,8 64,8	69,5 56,8 64,8	60,2 57,9 57,9
13	49	106,4	90,2 81,2 81,8		82,1 74,9	65,8 72,2	64,0 63,1	62,2 62,2

Tabelle 5

P 5	P 6	P 7	P 8	P 9	P10	P11	P12	P13	P14	P15
60,6 60,6	55,9 55,9	60,6 51,3	46,6 51,3	46,6 51,3	46,6	51,3 41,9	41,9 46,6	51,3 37,3	41,9 41,9	41,9 37,3
	58,2 54,1	54,1 54,1	49,9 54,1	49,9 45,8	45,8 45,8	54,1 37,4	41,6 45,8	45,8 41,6	45,8 41,6	37,4 37,4
56,6 56,6	56,6 56,6	56,6 56,6	56,6 56,6	56,6 56,6	49,6 49,6	49,6 49,6	49,6 49,6		42,5 42,5	42,5
	55,7 55,7	55,7 55,7		47,8 47,8	47,8 47,8	47,8 47,8	47,8 47,8		47,8 39,8	39,8 39,8
59,8 59,8 57,0 55,6	55,6 54,2 55,6 58,4	55,6 54,2 54,2 50,3	55,6 51,4 52,8 54,2	47,3 52,8 55,6 52,8	52,8 54,2 50,0 48,7 55,6	52,8 52,8 47,3 47,3 52,8	47,3 43,1 41,7 50,0 45,1	48,7 54,2 41,7 41,7 51,4	47,3 40,3 45,9 38,9 41,7	41,7 41,7 43,1 41,7 41,7
60,5 60,5	52,9 52,9	52,9 52,9	52,9 45,4	52,9 45,4 45,4	45,4 45,4 52,9	45,4 45,4 45,4	45,4 45,4 45,4	45,4 45,4 45,4	45,4 45,4 45,4	37,8 37,8 37,8
56,8 56,8	56,8 56,8	56,8 56,8	56,8 56,8	56,8 45,4	45,4 45,4	45,4 45,4	45,4 45,4 45,4	45,4 45,4 45,4	34,1 45,4 45,4	34,1 34,1 45,4
59,8 59,8	52,4 52,4	52,5 52,4	52,4 52,4	52,4 44,9	44,9 52,4	44,9 52,4	44,9 52,4	44,9 44,9	37,4 44,9	44,9 37,4
61,3 61,3	53,6 53,6	46,0 46,0	46,0 46,0	46,0 46,0	46,0 46,0	46,0	38,3 38,3	38,3 38,3	38,3 38,3	38,3 38,3
54,5 48,7	48,7 53,4	51,0 46,4	47,6 47,6	46,4 48,7	46,4 46,4	46,4 45,2	45,2 46,4	45,2 41,8	44,1 40,6	38,3 38,3
68,2 68,2 68,2	68,2 56,8	56,8 56,8	56,8 56,8 56,8	56,8 56,8 56,8	56,8 56,8 45,4	45,4 45,4 45,4	45,4 45,4 45,4	45,4 45,4	45,4 34,1 34,1	34,1 34,1 34,1
59,1 52,1 57,9	57,9 57,9 57,9	55,6 56,7 54,4	57,9 56,7 48,6 61,3	57,9 54,4 52,1 63,7	49,8 47,4 48,6	48,6 46,3 42,8	47,5 39,4 40,5	46,3 40,5 40,5	44,0 34,7 25,5	35,9 34,7 34,7 34,7
60,3 60,3	55,0 56,8	54,1 54,1	54,1 53,2 45,1	52,3 51,4 50,5	46,0 45,1 45,1	45,1 45,1	44,2 44,2	37,9 42,4	37,9 37,9	37,9 37,0

Tabelle 5

P16	P17	P18	P19			minutes
34,6 32,8	37,3 38,0	25,3 23,3	18,5	12,3	56,9	
33,3 33,3	29,1 25,0	20,8	16,6	12,5	58,2	
	35,4 28,3	21,2	14,2 14,2	14,2	56,6	
	31,8 39,8	23,9	15,9 15,9	14,2	55,7	
41,7 38,9 38,9 38,9 40,3	34,8 32,0 29,2 41,7 38,9	38,9 32,0 33,4 33,4	23,6 29,2 27,8 13,9	22,2 16,7	62,3 57,0	18,1 11,1 7,0 5,3
30,2 37,8 37,8	30,2 30,2	30,2 30,2	30,2 22,7	15,1	60,5	15,1 15,1
34,1 34,1 34,1	34,1 34,1	34,1 34,1	22,7 34,1	34,1	56,8	
29,9 37,4 37,4	29,9 37,4	29,9 29,9	29,9 29,9	22,4	59,8	7,5
38,3 38,3	38,3	23,0	15,3 15,3	23,0	61,3	23,0 15,3
34,8 38,3	38,3 34,8	36,0 37,1	26,7 38,3	20,9	51,0	
34,1 22,7 22,7	22,7 22,7	22,7 22,7	22,7 22,7	34,1 22,7	68,2 68,2	11,4
34,7 42,2 34,7 37,1	32,4 34,7 33,6	29,8 24,3 25,5	25,5 20,8 22,0	20,8	59,1	15,1
36,1 37,0	37,0 34,3	34,3 28,9	18,9 19,8	18,9	55,9	15,3 10,8

Tabelle 5

Meta-phase	Anz.d. Chromos.	A	B	C	P 1	P 2	P 3	P 4
14	50		90,0	97,8 93,9	73,3 79,2	78,2 70,4	65,5 61,6	62,6 59,7
15	69	96,3	82,8	108,0	73,8 72,0 72,0	68,4 67,0 64,8	65,7 64,8 64,0	65,7 63,0 62,1 62,1
16	76	113,5 96,7	94,2 91,6 103,2	101,9 103,2	77,4 73,5 61,9	64,5 59,3 54,5	64,5 59,3 60,5	63,2 54,2 59,4
17	87	108,8 84,0 89,8	62,6 64,3	92,3 107,1	74,2 73,3 67,8 67,8	72,5 73,9 62,6 59,3	59,3 57,7 56,9 56,9	56,0 56,0 56,0 57,7
18	51		87,1	84,6 84,6	72,8 67,7	70,2 66,4	64,3 65,1	62,5 62,6
19	87	109,4 103,5		98,6	82,8 80,9 78,9 77,9	76,9 75,9 73,9 70,0 70,0	69,0 69,0 67,0 62,5	68,0 66,5 64,5 63,5
20	75		96,6 95,9		78,8 77,4 72,4	76,0 74,6 69,6 71,7	66,0 63,9 65,3 63,9	64,6 63,2 57,5 56,1
n		21	30	18	43	49	49	51
$\bar{m}$		100,9	86,8	93,9	74,7	69,1	63,8	61,6
$\pm s\ \bar{m}$		3,7	3,1	6,4	1,6	1,5	1,1	1,1

Tabelle 5

P 5	P 6	P 7	P 8	P 9	P10	P11	P12	P13	P14	P15
58,7 58,7	56,7 59,7	54,8 59,7	55,8 50,8 48,9	50,9 48,9 48,9	48,9 48,9 46,9	46,9 48,9	45,0 43,0	45,0 41,1	42,1 45,0	41,1 39,1 39,1
72,9 65,0	55,8 55,8 55,8 55,8	54,9 54,0 54,0 54,0	54,0 54,0 54,0 54,0	54,0 53,1 54,0 52,2	50,4 52,2 52,2 52,2	49,5 46,8 46,8 45,0	47,7 45,9 45,0	45,9 45,0 40,5	41,4 39,6 36,9	37,8 36,7 36,9
61,9 54,2 55,5	55,5 54,2	61,9 52,9 51,6 54,2	52,9 51,6 51,6 50,3	51,6 51,6 51,6	51,6 51,6 51,6	51,6 51,6 51,6	49,0 43,9 46,4	51,6 43,9 42,6	42,6 42,6 42,6	41,3 40,0 40,0
54,4 56,0 54,4 56,0	51,7 51,7 52,7 49,5	51,1 51,1 53,6 47,8	50,3 52,7 49,4 49,4	49,4 47,8 52,7 51,7	49,4 49,4 45,3 50,3	47,8 51,1 57,0 47,8	46,1 46,1 45,3 43,7	45,3 44,3 42,8 42,0	42,8 42,8 42,8 42,8	39,6 39,6 41,2 41,2
60,9 59,2	53,3 55,8	55,8 52,5	52,5 51,6	51,6 51,6	51,6 51,6	50,8 47,4	47,4 46,5	44,8 44,8	42,3 43,1 44,0	39,3 43,1 43,1
64,5 60,5 61,5 62,5	59,6 59,6 57,6 53,2	56,2 56,2 55,3 52,3	53,2 53,2 51,3 51,3 49,3	51,3 49,3 49,3 47,3 49,3	50,3 49,3 45,4 47,3 43,4	46,3 45,4 42,4 41,4 41,4	43,7 40,4 40,4 39,4	39,4 39,4 34,5 37,5	37,5 37,5 31,5	35,5 32,5 35,5 34,5
59,6 58,2 56,8 57,5	56,8 56,1 55,4 51,8	54,0 53,3 51,1 50,4	53,3 51,8 51,1	51,1 51,1 49,7	50,4 49,7 48,3	49,7 49,0 48,3 44,7	47,6 46,9 46,2 42,6	44,7 44,7 42,6 40,5	44,0 42,6 42,6 42,6	30,2 36,9 36,9 39,8
47	57	53	55	57	56	55	55	50	55	57
59,7	55,5	53,8	52,3	51,1	48,9	47,2	45,0	44,0	41,3	38,5
1,3	0,8	0,9	0,9	1,0	0,9	0,9	0,8	1,1	1,1	0,8

I 1	I 7	I 18	I 19	Y	X	minutes
32,1 39,1 39,1	29,1 35, 33,3	29,3 37,4 ,4	,4 24,5	12,3	56,7	
,2 ,0 36,0	,3 37,0 38,7	18,0 13,0 15,2	20, 13,4 12,	10,3 ,6	59,4 ,9	
36,7 36,7 38,7 38,7	32,2 29,7 28,4 27,1	27,1 28,4 28,4 25,2	24,9 24,8 23,2 12,9	14, 14,3	,3 ,3	,0 ,7
41,2 41,2 38,3 35,4	35,0 35,4 34,6 ,1	28,4 27,3 27,2 26,1	23,1 24,7 27,7 ,3	,1 14,5	54,4 54,4	
42,3 42,5 43,1	33,5 42,3	37,7 38, 40,6	33,8 35,3 38,9	33,3	55,3	,6 ,9 ,1
35,5 31,6 33,5 39,4	27,6 32,5 31,6 28,6	29,6 29,6 26,6 24,6	22,7 21,7 20,7 22,7	12,8 19,7	59,3 ,4	
39,8 36,5 39,8 38,8	30,5 30,5 35,5	30,1 30,5 3 ,5	25,6 20,0 17,8	28,4	3,1 ,4	
36	32	49	30	37	37	3
36,9	2,6	28,5	22,9	20,2	58,1	13,2
1,3	1,3	1,5	1,9	2,5	1,5	1,6

3.60 Statistische Bearbeitung

3.61 Um die Aussagefähigkeit des eigenen Materials zu prüfen, mußte dieses zunächst nach den statistischen Methoden anderer Untersucher bearbeitet werden und mit deren Ergebnissen verglichen werden.

Bei der Durchsicht der Literatur ist es immer wieder verblüffend, mit welcher Einmütigkeit alle ernsthaften Untersuchungen darin gipfeln, daß bei der Maus weder eine Homologisierung zweier Chromosomen noch eine Trennung in distinkte Paare mit Sicherheit vorgenommen werden kann. Dennoch wird regelmäßig ein Idiogramm erstellt, und alle Messungsergebnisse basieren auf solchen willkürlichen, praejudizierenden Einteilungen.
Es soll hier zunächst anhand der Längenverteilung aller Chromosomen geprüft werden, in welchem Maße die Darstellung eines Idiogramms überhaupt zulässig ist.

Je nach dem Kontraktionsgrad der Chromosomen wird häufig für eine größere Anzahl von Chromosomen die gleiche Länge gemessen. Einigermaßen zuverlässige Werte können daher nur aus der statistischen Bearbeitung eines größeren Metaphasen-Kollektivs erwartet werden.
Das vorliegende Kollektiv für mitotische Spermatogonien-Teilungen umfaßt 30 Metaphasen. Die mittlere relative Länge der 40 Chromosomen schwankt zwischen 77,0 und 22,0 relative Einheiten (E). Der Gesamtabstand beträgt 55 E.
Für eine annähernd gleichförmige Verteilung von 19 + 2 (XY) = 21 Elementen wäre jeweils eine mittlere Differenz von 2,75 Einheiten zwischen zwei paarigen Elementen und eine mittlere Differenz von Null innerhalb eines Paares zu erwarten.
Sollte dagegen keine Paarbildung homologer Partner möglich sein, ist nur eine mittlere Differenz von 1,41 Einheiten zwischen je 2 Chromosomen zu erwarten (Tabelle 6).

Tabelle 6

Statistische Daten der mitotischen Chromosomen der Spermatogonien

Nr.	$\bar{m}$	s $\bar{m}$	D (m_1-m_2)	nicht signifikant für $p < 0,01$ gegenüber Chromosom
1	77,0	1,0		1/ 2
2	73,7	0,9	3,3	1/ 2/ 3
3	70,6	0,9	3,1	2/ 3/ 4
4	69,0	0,7	1,6	3/ 4/
5	65,8	0,7	3,2	5 !!
6	63,1	0,5	2,7	6/ 7
7	62,4	0,6	0,7	6/ 7/ 8
8	61,0	0,5	1,4	7/ 8/ 9
9	59,7	0,5	1,3	8/ 9/10
10	58,6	0,5	1,1	9/10/11
11	57,4	0,5	1,2	10/11/12/13
12	56,5	0,5	0,9	11/12/13/14/15
13	55,7	0,4	0,8	11/12/13/14/15/16
14	55,3	0,4	0,4	12/13/14/15/16
15	54,7	0,5	0,6	12/13/14/15/16
16	53,9	0,5	0,8	13/14/15/16/17
17	52,7	0,5	1,2	16/17/18/19/20
18	51,8	0,4	0,9	17/18/19/20/21
19	51,4	0,5	0,4	17/18/19/20/21
20	51,0	0,4	0,4	17/18/19/20/21/22
21	50,4	0,4	0,6	18/19/20/21/22
22	49,4	0,4	1,0	20/21/22/23
23	48,0	0,5	1,4	22/23/24
24	47,6	0,5	0,4	23/24/25
25	46,0	0,4	1,6	24/25/26
26	45,2	0,3	0,8	25/26/27/28
27	44,7	0,4	0,5	26/27/28/29
28	44,1	0,4	0,6	26/27/28/29/30
29	43,6	0,4	0,5	27/28/29/30
30	42,7	0,4	0,9	28/29/30/31
31	41,7	0,5	1,0	30/31/32
32	40,0	0,5	1,7	31/32/33
33	38,4	0,5	1,6	32/33/34
34	37,4	0,7	1,0	33/34/35
35	35,5	0,8	1,9	34/35/36/37
36	34,0	0,8	1,5	35/36/37
37	32,5	0,9	1,5	35/36/37
38	29,0	0,8	3,5	38/39
39	26,5	0,8	2,5	38/39
40	22,0	0,7	4,5	40 !!

Es wird eine mittlere Differenz von 1,41 E. gefunden. Die Signifikanzschranke für $p < 0,01$ beträgt 0,57 E. Nach Auf- bzw. Abrundung ergibt sich somit ein nicht signifikanter Bereich zwischen 0,8 - 2,0 Einheiten für die Differenz in einer gleichförmigen Verteilung ohne die Möglichkeit einer Paarbildung homologer Partner.
Größere Differenzen treten auf zwischen den Chromosomen:

1	-	2	= 3,3 E.
2	-	3	= 3,1 E.
4	-	5	= 3,2 E.
5	-	6	= 2,7 E.
37	-	38	= 3,5 E.
38	-	39	= 2,5 E.
39	-	40	= 4,5 E.

Kleinere Differenzen als 0,8 liegen vor zwischen Chromosom:

6	-	7	= 0,7 E.
13	-	14	= 0,4 E.
14	-	15	= 0,6 E.
18	-	19	= 0,4 E.
19	-	20	= 0,4 E.
20	-	21	= 0,6 E.
23	-	24	= 0,4 E.
26	-	27	= 0,5 E.
27	-	28	= 0,6 E.
28	-	29	= 0,5 E.

Daraus ließe sich ableiten, daß die Chromosomen 1 - 3, 4 - 6 und 37 - 40 jeweils signifikant voneinander und von allen anderen zu unterscheiden seien, während andererseits im Bereich der Chromosomen 6/7, 13-15, 18-21, 23/24 und 26-29 keine Trennung nach der Chromosomenlänge möglich wäre.

Jede einzelne errechnete mittlere Chromosomenlänge wurde daraufhin untersucht, gegen welche mehr oder weniger benachbarten Chromosomen sie sich sicher abgrenzen läßt. Als Signi-

fikanzschranke gilt $p < 0{,}01$.
Tabelle 6 und Abbildung 3 demonstrieren das Ergebnis.

Die einzigen Chromosomen, die sich durch einen signifikanten Abstand zu ihrer Nachbarschaft auszeichnen, sind die Chromosomen Nr. 5 und Nr. 40. In Übereinstimmung mit fast allen anderen Untersuchern könnten diese beiden als X- (Nr. 5) und Y- (Nr. 40) Chromosom angesprochen werden.
Als sicheres Homologen-Paar ließe sich weiterhin das 19., kleinste Autosomenpaar (Nr. 38 und 39) signifikant abgrenzen.

Chromosom Nr. 5 (X) ist signifikant gegenüber Nr. 4 und Nr. 6 abzugrenzen. Damit wird automatisch der Abstand zwischen Nr. 4 und Nr. 6 hoch signifikant und es kann daher als sicher gelten, daß die Chromosomen 1 - 4 als erstes und zweites Autosomenpaar deutlich von allen anderen Chromosomen unterschieden werden können. Innerhalb dieser Gruppe ist eine weitere Differenzierung vorerst nicht möglich.

Die große Gruppe der Chromosomen 6 - 37 läßt zwar noch keine signifikante Trennung zu, erlaubt aber doch einige Aussagen über ihre Struktur. Neben Bereichen, in denen die einzelnen Chromosomen, wenn auch nicht von ihren direkten Nachbarn, so doch von den zweitnächsten signifikant unterschieden werden können, treten "Ballungs-Räume" auf, in denen sich die Signifikanzschranke bis über jeweils drei benachbarte Chromosomen erstreckt. So dürften die Bereiche 10-15, 16-23, 26-31 und 34-37 jeweils als Gruppen mit einheitlicher Chromosomenlänge angesehen werden. Die Chromosomen 6-9, 24/25 und 32/33 scheinen dagegen, wenn auch nicht signifikant, von diesen Gruppen zu differieren.
Danach böte das somatische Genom der Maus das folgende Aufbauschema:

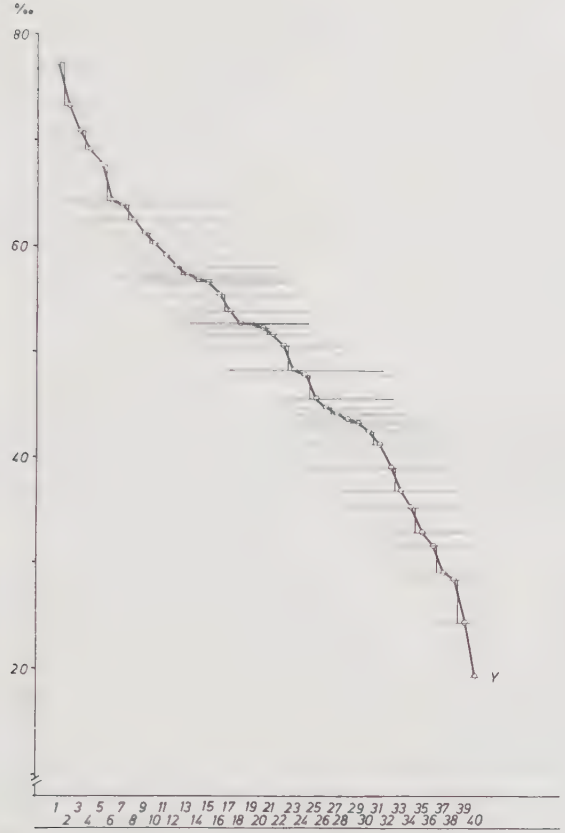

Abb. 3 Verteilung der mittleren Chromosomenlänge aus 30 Spermatogonien-Mitosen.

Ordinate: %o der gesamten Genomlänge
Abszisse: Chromosomenzahl

Der Querstrich zeigt an, über welchen Bereich jedes Chromosom nach der Standardabweichung seiner mittleren Länge eingeordnet werden könnte.

Tabelle 7a

1 2 3 4
5 (X)
6 7 8 9
10 = 11 = 12 = 13 = 14 = 15
16 = 17 = 18 = 19 = 20 = 21 = 22 = 23
24 25
26 = 27 = 28 = 29 = 30 = 31
32 33
34 = 35 = 36 = 37
38 39
40 (Y)

Zur Demonstration seien in der nächsten Aufstellung die Chromosomen-Nummern durch die gefundenen mittleren relativen Längen ersetzt:

Tabelle 7b

77,0 73,7 70,6 69,0	m = 72,6
65,8 (X)	65,8
63,1 62,4 61,0 59,7	61,6
58,6=57,4=56,5=55,7=55,3=54,7	56,4
53,9=52,7=51,8=51,4=51,0=50,4=49,4=48,0	51,1
47,6 46,0	46,8
45,2=44,7=44,1=43,6=42,7=41,7	43,7
40,0 38,4	39,2
37,4=35,5=34,0=32,5	34,8
29,0 26,5	27,8
22,0 (Y)	22,0

Mit dem Test nach BARTLEY wurden die verschiedenen Gruppenkollektive auf ihre Homogenität geprüft.

Die Signifikanzschranke für eine homogene Verteilung wird durch χ^2 gegeben.

Tabelle 8

Bereich	$\bar{m}$	Gemeinsame Varianz	homogen (+) inhomogen (-)	p <
1 - 40	50,0	173,154	-	0,025
1 - 5	71,2	26,100	-	0,900
38 - 40	25,8	17,648	-	0,800
6 - 37	48,9	82,670	+++	0,0001
6 - 9	61,5	4,912	-	0,100
10 - 15	56,4	4,727	+++	0,0001
16 - 23	55,1	6,238	+++	0,0001
26 - 31	43,7	3,892	+++	0,0001
34 - 37	34,8	9,024	++	0,005

Bei den Chromosomen 24/25 und 32/33 müßte es sich nach der Aufreihung jeweils um homologe Partner handeln. Deren Differenz der mittleren relativen Länge ist jeweils größer als die Varianz jedes einzelnen Chromosoms und entspricht der Differenz zwischen den benachbarten Gruppen.
Dieser Unterschied ist jedoch nur von statistischem Interesse und für die Praxis der Chromosomen-Identifizierung völlig unerheblich.
Brauchbar erscheint dagegen die Feststellung einer Unterteilung in die Gruppen 1 - 4 + X, 38/39 + Y und 6-37, wobei unter günstigen Bedingungen auch noch die Chromosomen 6 - 9 getrennt erkennbar sein können.

Diese näherungsweise Ableitung ist insofern aufschlußreich, da im allgemeinen beschrieben wird, daß sowohl die beiden längsten als auch das kleinste Chromosomenpaar zu bestimmen wären. Das wären demnach die Chromosomen 1 - 4 und 38 - 39. Entsprechend wird das X-Chromosom an die Position 5 als ebenfalls noch erkennbar und das Y-Chromosom als kleinstes an die Position 40 eingeordnet (68, 129).

Es ist aber kein Hinweis darauf zu finden, daß der Längenabstand der vermuteten autosomalen Homologen im scheinbar identifizierbaren ersten und letzten Chromosomenpaar ebenso signi-

fikant größer als die mittlere Längendifferenz erscheint, wie der Abstand zum nächsten, vermutlich nicht homologen, Chromosom.

3.62 Derartige Berechnungen, wie sie - mit annähernd gleichen Ergebnissen - in letzter Zeit von CRIPPA (18) durchgeführt wurden, wirken zwar beeindruckend, sie stellen jedoch nur eine grobe Näherung dar und sind, wie gezeigt werden kann, im Grunde genommen sogar unzulässig.

Jede statistische Untersuchung hat das Ziel, Hypothesen aus empirischen Werten durch Überprüfung in einem gegebenen, eindeutig definierten Bezugssystem zu verallgemeinern oder auszuschließen.
Der grundlegenden Bedingung eines definierten Bezugssystems wird bei den angeführten Berechnungsweisen nicht Rechnung getragen. Es ist in keiner Weise gerechtfertigt, die willkürliche und völlig unqualifizierte Durchnummerierung der einzelnen Chromosomen von 1 - 40, bzw. der homologen Paare von P 1 - P 19 + X + Y gleichzeitig als "Klasse" im mathematischen Sinne aufzufassen. Diese Nummerierung läßt weder eine Aussage über die lineare Sequenz der einzelnen Chromosomen noch über die Größe der Varianz der individuellen Länge oder die Signifikanz einer Abgrenzung gegenüber benachbarten Elementen zu.

In Zusammenarbeit mit der Abteilung für wissenschaftliche Datenverarbeitung der Max-Planck-Gesellschaft konnte die Sequenz der Chromosomenlängen als Dichtekurve einer Exponential-Funktion ermittelt werden. Zur Kontrolle wurden die Werte von LEVAN, HSU und STICH (68) und von CRIPPA (18) gleichermaßen bearbeitet.

Die exakte Analyse der Längendifferenzen in den diversen Materialien läßt mit großer Sicherheit eine Gesetzmäßigkeit erkennen. Die Längendifferenz nimmt mit zunehmender Entfernung der Chromosomen-Nummer nach beiden Seiten des Mittelwertes völlig symmetrisch zu. Infolge der vergleichenden Berechnung mit 1 n = 1000 bzw. 2 n = 2000 ist die mittlere Chromosomen-

länge konstant gleich 50. Im Mittel erscheint diese mittlere Chromosomenlänge bei den Chromosomen 20/21 bzw. bei Paar P 10. Die Längendifferenz von diesem mittleren Wert als (+)- und (-)-Differenzen ausgedrückt, ergeben für die Bereiche 1 - 20 und 21 - 40 identische Größen. Es darf daher auf eine symmetrische Verteilung geschlossen werden.

Das Untersuchungsmaterial ist groß genug, um eine Integration des Kurvenverlaufs zu versuchen.
Als "ideale" Verteilungskurve ergab sich die Funktion:

$$L = 0{,}559\ x \cdot 1{,}042^{x}$$

wobei der Ausdruck $1{,}042^{x}$ auch in der Form einer natürlichen Funktion dargestellt werden kann:

$$L = 0{,}559\ x \cdot e^{0{,}0415x}$$

In dieser Gleichung ist L die tatsächliche relative Chromosomenlänge, und x ist der positive und negative Abstand in linearer Folge ganzer Zahlen vom obligaten Mittelwert L = 50.

Die ermittelte Kurve könnte durch Einfügung eines Absolut-Gliedes beliebiger Größe im Koordinatennetz verschoben werden, der gewählte Ausdruck betont jedoch gerade die Symmetrie in der Verteilung der Längendifferenzen.

Diese Verteilung der Längendifferenzen muß ganz offensichtlich als Bezugssystem gewählt werden, um eine statistische Bearbeitung durchzuführen. Aus der jeweiligen Berechnung für den Intervallabstand aus der empirischen Länge muß sich zwangsläufig eine genauere Analyse ergeben, welche einerseits die Zusammendrängung der Chromosomenlänge im mittleren Bereich auseinanderzerrt und zugleich die hohen Varianzen der endständigen Chromosomen normalisiert.

Tabelle 9

Einordnung der Chromosomen in den Verlauf der Kurve $L = 0{,}559x \cdot e^{0{,}0415x}$
$= 0{,}559x \cdot 1{,}042^{x}$

Chromosom Nr.	Gefundener Wert für +x	Erwarteter Wert für ±x	Gefundener Wert für -x	Chromosom Nr.
1	20,6	21	21,0	40
		20		
2	19,2	19	19,2	39
3	17,7	18	17,9	38
4	16,9	17		
		16	16,1	37
5	15,1	15	15,2	36
6	13,4	14	14,4	35
7	12,9	13	13,1	34
8	12,0	12	12,4	33
9	11,0	11	11,2	32
10	10,2	10	9,8	31
11	9,0	9	8,9	30
12	8,3	8	8,2	29
13	7,5		7,7	28
14	7,1	7	7,2	27
15	6,5		6,6	26
16	5,5	6	5,7	25
		5		
17	4,1	4	3,7	24
18	2,8	3	3,1	23
19	2,2	2		
20	1,6			
21	0,7	1	1,0	22

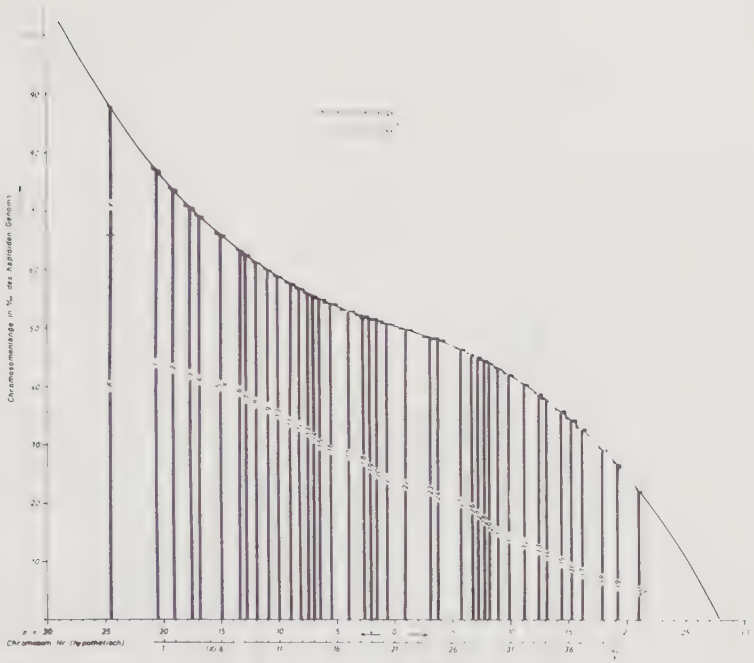

Abb. 4 Die Länge der Chromosomen folgt einer Exponentialverteilung.
Abszisse: Abweichung von der mittleren Chromosomenlänge.
Die reale Position entspricht nicht der hypothetischen Chromosomen-Nummer.

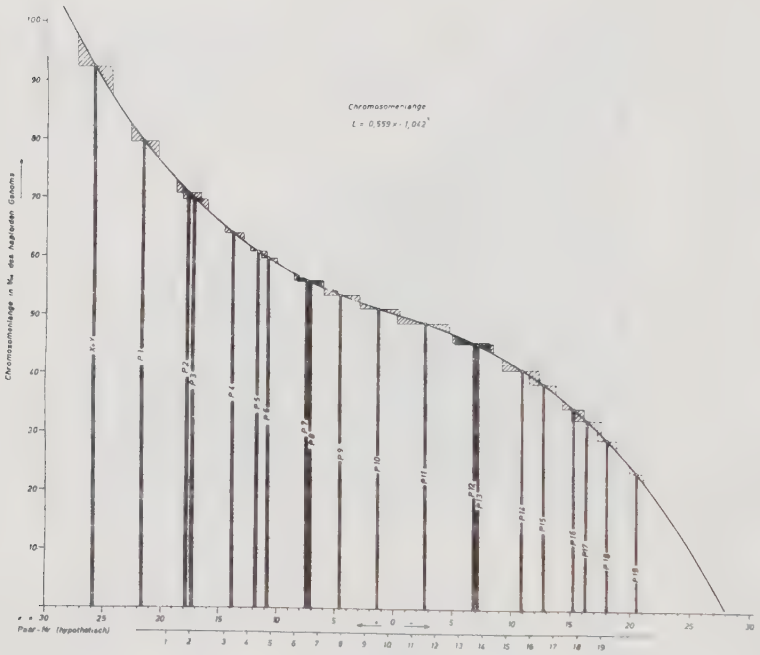

Abb. 9 Exponentielle Verteilung der meiotischen Chromosomenlängen.

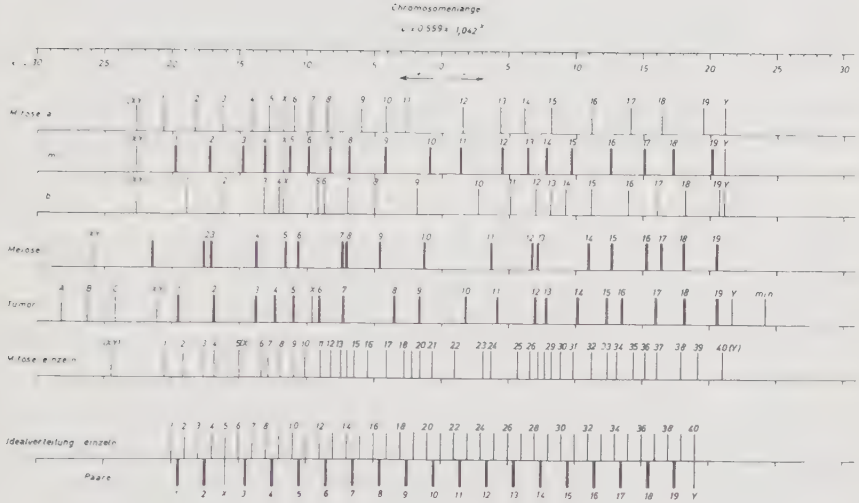

Abb. 6 Schematisierte Darstellung der Chromosomen-Positionen für die einzelnen Kollektive:

Mitose a	: "langes" haploides Genom
Mitose m	: mittlere Paarlänge nach Idiogrammen
Mitose b	: "kurzes" haploides Genom
Meiose	: Verteilung meiotischer Bivalente (s. Abb. 5)
Tumor	: Angenommene Verteilung in Tumor-Mitosen
Mitose einzeln:	Verteilung der mitotischen Chromosomen (s. Abb. 4)
Idealvert.	: Hypothetische Verteilung für einzelne Chromosomen oder Chromosomenpaare.

Aus der Tabelle 9 ist zunächst die beeindruckende Symmetrie der Chromosomen-Verteilung um die mittlere Länge L_o = 50 zu ersehen. Da der Kurvenverlauf zur Prüfung der Hypothese ermittelt worden war, daß der Nummernabstand dem Intervallabstand x gleichzusetzen sei (Erwartungswert), so kann diese Tabelle auch ausgezeichnet demonstrieren, daß diese Annahme nicht zutrifft (gefundener Wert). Die Differenzen sind auch in der nichtlinearen, materialgerechten Anordnung weder gleichförmig (Nr. = x) noch sprunghaft Paar-weise verteilt, sondern in Ballungs-Räume zusammengedrängt. In noch höherem Maße wird dies aus der Verteilung der Chromosomen-Paare deutlich (Tabelle 10).

In den Abbildungen 4 und 5 sind die Verteilung der mittleren Chromosomenlängen der 40 mitotischen Chromosomen und der 20 meiotischen Bivalente dargestellt. Die Abbildung 6 enthält unter dem Kurvenverlauf in schematischer Darstellung die Chromosomenverteilung der verschiedenen untersuchten Kollektive. Die Verteilungen: "Mitose einzeln" und "Meiose" sind identisch mit den Verteilungen der Abbildungen 4 und 5. Neben dem Modell einer "Idealverteilung" (=Erwartungswerte) kommen die noch zu erläuternden Verteilungen "Mitose a, m, b" und "Tumor" hinzu.

Aus der Darstellung der 40 Einzelchromosomen kann abgelesen werden, daß die Behandlung von jeweils 2 benachbarten Chromosomen als homologe Partner eine nicht zu sichernde willkürliche Maßnahme wäre. Als Homologe kommen im allgemeinen immer eine größere Anzahl von Chromosomen in Frage. Aus der strukturellen Analyse der Metaphase konnten - als Näherungsvorschlag - 17 Idiogramme aufgestellt werden, die aus jeweils zwei vollständigen haploiden Chromosomensätzen bestehen, wobei die homologen Partner häufig jedoch beträchtliche Größenunterschiede aufweisen. Diese Längendifferenz ist so einheitlich, daß geradezu von einem längeren und einem kürzeren haploiden Satz gesprochen werden kann. Die Reihe "Mitose m" enthält die mittlere diploide Verteilung aller 17 Metaphasen mit homologisierten Partnern. In der Reihe "Mitose a" ist die Verteilung der 17 jeweils längeren haploiden Chromosomensätze und in der

Tabelle 10

Abstand der Chromosomen-Paare im Kurvenzug $L = 0{,}559x \cdot e^{0{,}0415x}$
$= 0{,}559x \cdot 1{,}042^{x}$

Paar Nr.	Erwartete Werte x =	Gefundene Werte: Mitose a=lang n = 17 x =	Mitose m=mittel n = 17 x =	Mitose b=kurz n = 17 x =	Meiose n = 10 x =	Tumor n = 20 x =
1	+ 19,5	+ 20,7	+ 19,8	+ 18,9	+ 21,5	+ 19,6
2	+ 17,5	+ 18,4	+ 17,3	+ 16,2	+ 17,6	+ 16,9
3	+ 14,5	+ 16,4	+ 14,8	+ 13,2	+ 17,1	+ 13,8
4	+ 12,5	+ 14,2	+ 13,2	+ 12,1	+ 13,8	+ 12,4
5	+ 10,5	+ 12,9	+ 11,3	+ 9,2	+ 11,6	+ 11,0
6	+ 8,5	+ 11,0	+ 9,9	+ 8,7	+ 10,7	+ 9,1
7	+ 6,5	+ 9,7	+ 8,3	+ 7,0	+ 7,4	+ 7,3
8	+ 4,5	+ 8,5	+ 6,9	+ 5,0	+ 7,2	+ 3,5
9	+ 2,5	+ 6,0	+ 4,2	+ 1,8	+ 4,6	+ 1,7
10	+ 0,5	+ 4,2	+ 0,8	- 2,7	+ 1,3	- 1,8
11	- 1,5	+ 2,8	- 1,5	- 5,1	- 3,7	- 4,2
12	- 3,5	- 1,5	- 4,5	- 7,0	- 6,7	- 7,0
13	- 5,5	- 4,3	- 6,4	- 8,1	- 7,2	- 7,8
14	- 7,5	- 6,1	- 7,8	- 9,3	- 10,9	- 10,2
15	- 9,5	- 8,1	- 9,6	- 11,2	- 12,7	- 12,4
16	- 11,5	- 11,1	- 12,6	- 13,9	- 15,3	- 13,4
17	- 13,5	- 14,0	- 15,1	- 16,1	- 16,4	- 16,0
18	- 15,5	- 16,4	- 17,2	- 18,2	- 18,1	- 18,2
19	- 17,5	- 19,4	- 20,1	- 20,7	- 20,6	- 20,6
X	+ 16,0	+ 11,8	+ 11,8	+ 11,8		+ 9,8
Y	- 19,0	- 21,1	- 21,1	- 21,1		- 21,7
X + Y	+ 24,5	+ 22,7	+ 22,7	+ 22,7	+ 25,8	+ 21,2

Reihe "Mitose b" die Verteilung der 17 jeweils kürzeren Sätze dargestellt.

Bei der Beurteilung der Tabelle 10 bzw. der entsprechenden Abbildungen 4 und 6 ist zu bedenken, daß im Anfangsteil, im Bereich der Paare P2 - P5, das X-Chromosom enthalten sein kann, welches mit einiger Sicherheit nur unter den meiotischen Bivalenten identifiziert werden kann: Für die Identifizierung in den Spermatogonien-Mitosen und in den Tumor-Mitosen sind zwar gute Gründe vorhanden, eine endgültige Sicherheit kann jedoch nicht gewährleistet werden. Von dieser Unsicherheit abgesehen, beeindruckt wiederum die Symmetrie der Verteilung.

Recht kräftige Unterschiede scheinen dagegen zwischen den einzelnen Spalten bzw. Kollektiven vorzuliegen. Als Ursache derartiger Unterschiede sind zunächst Kontraktionsdifferenzen heranzuziehen, die eine konstante Verschiebung des gesamten Kollektives nach links oder rechts bewirken.

Aus der Prüfung dieser Hypothese ergibt sich, daß die Differenzen vom "Idealwert" sich für die Spalte "Mitose m" ausgleichen. Für die anderen Kollektive ergeben sich die Korrekturfaktoren:

Mitose a (lang)	:	- 1,8
Mitose b (kurz)	:	+ 1,6
Meiose	:	+ 0,6
Tumor	:	+ 1,5

Wenn diese Kontraktionskorrektur durchgeführt wird, ergibt sich für alle fünf Kollektive eine bemerkenswerte Übereinstimmung der mittleren Paar-Länge, die eine Abschätzung der allgemeinen Paar-Länge und damit Aussagen über die Paar-Verteilung im Bezugssystem erlaubt. Rückblickend werden daraus wiederum Bezüge zur Beurteilung der Einzelchromosomen möglich.

Nach dieser Korrektur sind die verschiedenen Kollektive di-

Tabelle 11

Position der Chromosomen-Paare im Bezugssystem nach Berücksichtigung der Kontraktionskorrektur unterschiedlicher Kollektive

Paar Nr.	Idealverteilung x =	Mitose a=lang x =	Mitose m=mittel x =	Mitose b=kurz x =	Meiose x =	Tumor x =	Mittel x =
1	19,5	18,9	19,8	20,5	22,1	21,1	20,1
2	17,5	16,6	17,3	17,8	18,2	18,4	17,7
3	14,5	14,6	14,8	15,8	17,7	15,3	15,6
4	12,5	12,4	13,2	13,7	14,4	13,9	13,1
5	10,5	11,1	11,3	10,8	12,2	12,5	11,6
6	8,5	9,2	9,9	10,3	11,3	10,6	10,3
7	6,5	7,9	8,3	8,6	8,0	8,8	8,3
8	4,5	6,3	6,9	6,6	7,8	5,0	6,5
9	+ 2,5	+ 4,2	+ 4,2	+ 3,4	+ 5,2	+ 3,2	+ 4,0
10	+ 0,5	+ 2,4	+ 0,8	- 1,1	+ 1,9	+ 0,3	+ 0,7
11	- 1,5	+ 1,0	- 1,5	- 3,5	- 3,1	- 2,7	- 2,0
12	- 3,5	- 3,3	- 4,5	- 5,4	- 6,1	- 5,5	- 5,0
13	5,5	6,1	6,4	6,5	6,6	6,3	6,4
14	7,5	7,9	7,8	7,7	10,3	8,7	8,5
15	9,5	9,9	9,6	9,6	12,1	10,9	10,4
16	11,5	12,9	12,6	12,3	14,7	11,9	12,9
17	13,5	15,9	15,1	14,5	15,8	14,5	15,1
18	15,5	18,2	17,2	16,6	17,5	16,7	17,2
19	17,5	20,2	20,1	19,1	20,0	19,1	19,7

rekt miteinander vergleichbar geworden (Tabelle 11).

Aus der letzten Spalte, die das arithmetische Mittel aller Kollektive enthält, wird die relative Ballung der Chromosomen-Paare P3 bis P8 und P12- bis P15 deutlich.
Als Ballungsraum kann dabei derjenige Bereich gelten, in dem die Abstände im Bezugssystem deutlich kleiner sind, als dem Erwartungswert $d_x = 2$ entspräche. Beurteilungsschwierigkeiten ergeben sich im Bereich der Paare P3 - P5. Aus der Untersuchung der Einzellängen ist das X-Chromosom als fünftlängstes zwischen P2 und P3 zu erwarten. In der Reihe der meiotischen Bivalente tritt es zwar mit Sicherheit nicht auf, in den anderen Reihen wurde es jedoch nach morphologischen Kriterien identifiziert und nimmt nur selten den erwarteten Platz ein. Im allgemeinen wurde ein kleineres Chromosom als X identifiziert. Da die Identifizierung daher nur mit großen Vorbehalten als zutreffend angesehen werden kann, resultiert für diese Paare eine erhebliche Unsicherheit.

Die große Streuungsbreite der Position der Paare P10 und P11 ist dagegen nur ein scheinbarer Effekt, der durch die mathematische Natur des Kurven-Wendepunktes bei $x = 0$ bedingt ist. Dieser Punkt und sein Abstand nach plus und minus 1 ist nicht zu definieren, da es sich im Grunde genommen um zwei unabhängige Kurven für positives und negatives x handelt, die nach asymptotischer Näherung an Null erst im Unendlichen ineinander übergehen. Aus praktischen Gründen darf die dargestellte Vereinheitlichung des Kurvenverlaufes vorgenommen werden; bei der Interpretation der Streuung muß diese Eigentümlichkeit jedoch berücksichtigt werden.

Besonders eindrucksvoll ist wiederum die Symmetrie der Verteilung der Chromosomenpaare.
Zur Verdeutlichung diene die folgende Zusammenstellung (Tabelle 12):

Tabelle 12

Paar-Nr.	Abstand vom Mittelwert x = (+)	Abstand vom Mittelwert x = (-)	Paar-Nr.
1	20,1	19,7	19
2	17,7	17,2	18
3	15,6	15,1	17
4	13,1	12,9	16
5	11,6		
6	10,3	10,4	15
7	8,3	8,5	14
8	6,5	6,4	13
9	4,0	5,0	12
		2,0	11
10	0,7		

Bei der Verteilung der Einzelchromosomen (Tabelle 9) wurde ebenfalls deutlich, daß der aufsteigende Kurvenast 2 Chromosomen (= 1 Paar) mehr enthält als der absteigende Ast. Infolge der geringen Abstände konnte dort aber nicht exakt festgestellt werden, in welcher Position dieses Paar auftritt.

Die Kontraktionskorrektur erlaubte einen Vergleich verschiedener Kollektive. Die Betrachtung der 3 Mitose-Kollektive zeigt, daß es sich tatsächlich um eine Korrektur unterschiedlicher Kontraktionsverhältnisse ganzer haploider Chromosomensätze handelt. Die Prüfung hatte ergeben, daß die mittlere Verteilung der kompletten Metaphasen völlig der Erwartungsverteilung entspricht, während die anderen Kollektive mehr oder weniger stark parallelverschobene Erwartungskurven besetzen.

Nach der Korrektur der Parallelverschiebung sind die haploiden Halbmetaphasen mit jeweils einem längeren und einem kürzeren Chromosomensatz identisch verteilt wie die diploide Gesamtmetaphase. Diese Identität spricht sehr stark dafür, daß es sich um eine echte Trennung in zwei komplette haploide Sätze

handelt. Aus Tabelle 10 mit den unkorrigierten Werten und der entsprechenden Abbildung 6 kann abgelesen werden, daß vermutlich homologe Partner zum Teil durch mehrere besetzte Positionen voneinander getrennt sind. Wäre die Homologisierung eine willkürliche Maßnahme gewesen, könnte keine so weitgehende Übereinstimmung aller Werte durch eine einfache Parallelverschiebung erreicht werden.

Der Vergleich mit den Werten des Tumors macht das recht deutlich. Auch hier wurde eine Homologisierung versucht, die, über das alleinige Längen-Merkmal hinaus, Form- und Gestalt-Eigentümlichkeiten der Chromosomen berücksichtigt. Das Ausmaß dieser Berücksichtigung kann aus der Tabelle 5 ersehen werden. Im Gegensatz zu den mitotischen Metaphasen konnte für das Tumormaterial jedoch das Prinzip einer Trennung in haploide vollständige Chromosomensätze nicht angewandt werden. Insgesamt stehen aus 20 irregulären Tumormetaphasen 990 vermutlich autosomale Chromosomen den 646 Autosomen aus 17 mitotischen Metaphasen gegenüber. Bei zuverlässiger Einordnung sollte aus dem größeren Material auch eine gute Übereinstimmung der Verteilung im Bezugssystem zu erwarten sein. Die aus der Tabelle 11 abzulesende Verteilung entspricht weit mehr der fiktiven Idealverteilung als der empirischen Mitoseverteilung. Aus der annähernd fiktiven Verteilung darf der Schluß auf eine weitgehende Nivellierung durch - wenn auch unbeabsichtigte - willkürliche Scheinhomologisierung gezogen werden.

Eine Sonderstellung nimmt die Verteilung der meiotischen Bivalente ein. Die Unsicherheit durch die fragliche Identifizierung der Geschlechtschromosomen entfällt für dieses Kollektiv. In Abbildung 4 ist diese Verteilung dargestellt. Als Folge der Kontraktionskorrektur würde sich nur die Skalierung der Abszisse um den konstanten Wert + 0,6 verschieben. Zum Vergleich sei auf die Tabellen 10 und 11 sowie auf die schematisierten Abbildungen 6 hingewiesen. Besonders ins Auge fallend sind die als jeweils identisch anzusehenden Bivalente P2/P3, P7/P8 und P12/P13. Eine Überraschung bereitet dabei die enge Nachbarschaft von P2 und P3, während die beiden anderen doch

immerhin in bereits bekannten Ballungsräumen auftreten. Der einzige sichere, sogar hochsignifikante, Längenunterschied zwischen zwei Chromosomen ist derjenige nach Chromosom 4 bzw. nach P2, wobei sogar die Einordnung des X-Chromosoms als Nr. 5 zwischen P2 und P3 oder später an anderer Position keinen Einfluß ausübt. Gerade diese bisher einzige sichere Zäsur scheint in der Bivalent-Verteilung nicht eingehalten zu werden. Dem scheinbar berechtigten Einwand eines zu kleinen Kollektivs muß entgegengehalten werden, daß die Varianz sich relativ im gleichen Rahmen bewegt wie in den größeren mitotischen Kollektiven und weiterhin, daß es sich im strengen Sinne nicht um ein Kollektiv unbekannter Größen handelt, sondern um Stichproben zur Ermittlung der Verteilung eines konstanten Kollektivs von 20 Bivalenten. Da auch diese Verteilung als konstante artgebundene Größe vorausgesetzt werden darf, sind der geringsten Stichprobenmenge die Grenzen weniger durch statistische Erwägungen als durch die Meßgenauigkeit gezogen.

Ohne größere Einschränkungen dürfen die gemittelten Werte daher als echte Näherung für die Verteilung der Bivalente betrachtet werden. Die Bivalente liegen in der meiotischen Metaphase in der stärksten Kontraktion vor. Tabelle 3 enthielt die in %o umgerechneten Werte aller 10 Kerne. Recht einfach und entsprechend genau gestaltete sich die Messung in dem einen Prophase-Kern (Nr. 10). Auch in diesem Kern ist der gemessene Abstand P2/P3 wesentlich kleiner als P1/P2 und P3/P4. Von den meiotischen Metaphasen zeigt nur Nr. 8 eine Intervallgrenze zwischen P2 und P3.
Die erste Intervallgrenze nach P2 tritt auf in den Meiosen Nr. 1, 3, 6 und 7 nach P3, in Nr. 9 nach P5 und in Nr. 2 und 4 sogar erst nach P6.

Im Prophase-Kern (Nr. 10) sind die Geschlechtschromosomen noch in der "sex-vesicle" eingeschlossen, in den Metaphasen konnte das X-Y-Bivalent aufgrund seiner charakteristischen End-zu-End-Assoziation regelmäßig vor der Messung identifiziert und ausgesondert werden. Die Identifizierungs-Unsicher-

heit in bezug auf das X-Chromosom entfällt also als Interpretationsmöglichkeit. Da die Chromosomen des Prophasekernes mit noch recht langgestreckten Chromosomen die gleiche Verteilung zeigen, entfallen auch die sonst zu diskutierenden Möglichkeiten der Beeinflussung des Meßergebnisses durch die maximale Kontraktion oder durch die Chiasmenbildung. Dieser überraschende Befund erlaubt kaum eine andere Deutung, als daß in der meiotischen Teilung grundsätzlich andere Kontraktionsverhältnisse vorhanden sind, als in den mitotischen Teilungen, inklusive der spermatogonialen Mitosen. Da die Chromosomen der Maus nach den Befunden von OHNO und Mitarbeitern in der Meiose recht gleichförmig einen völlig heterochromatischen Abschnitt in der Nähe des Kinetochors besitzen, muß angenommen werden, daß die mitotischen Chromosomen zumindest des dritten Paares regelmäßig stärkere heterochromatische Anteile besitzen als in der Meiose oder aber, daß der heterochromatische Bezirk der Chromosomen des zweiten Paares in mitotischen Teilungen weniger kräftig ausgebildet ist und somit zur größeren Annäherung an das erste Paar führt.

Wie auch immer dieses Phänomen interpretiert werden muß, die gleiche Deutung muß auch für die beiden anderen Bivalentidentitäten P7/P8 und P12/P13 herangezogen werden.

Insgesamt nimmt die Verteilung der meiotischen Bivalente einen größeren Raum im Bezugssystem ein, als jede andere Verteilung. Neben den drei Bivalent-Identitäten fallen noch zwei Ballungsräume für die Paare P4-P6 und P16-P18 ins Auge, die den mitotischen Ballungsräumen gleichgesetzt werden dürften. Dennoch kann man wohl kaum die meiotischen Positionen direkt mit den mitotischen homologisieren, da zunächst nicht entschieden werden kann, ob es sich tatsächlich um jeweils die gleichen benachbarten Paare handelt, oder ob die unterschiedliche Heterochromatisierung und davon abhängig die unterschiedliche Kontraktion soweit geht, daß Positionsvertauschungen über z. T. mehrere Glieder auftreten.

4.00 DISKUSSION

Für Chromosomen-Untersuchungen kann stets nur ein verschwindend kleiner Bruchteil eines sehr umfangreichen Materials herangezogen werden. Die Auswahl "brauchbarer", auswertbarer Mitosen unterliegt dabei immer sehr stark individuellen und häufig geradezu "gefühlsmäßigen" Entscheidungen.
Die Uniformität des Genoms der Maus verführt dazu, die Sequenz der Chromosomen als linear anzusehen. Abgesehen von einem kurzen Hinweis bei LEVAN und Mitarbeitern (68) kann in der Literatur nichts gefunden werden, das diese Anschauung begründet oder in Frage stellt. Um das eigene Material kritisch zu beurteilen, mußte daher zunächst eine konventionelle statistische Bearbeitung vorgenommen werden, die von der linearen Sequenz ausgeht. Die Ergebnisse stimmen völlig mit denen anderer Autoren überein und sind - im Hinblick auf das Ziel einer individuellen Identifizierung - ebenso unbefriedigend wie diese.
Ein besonderes Problem ergibt sich aus dem Versuch homologe Chromosomen zu bestimmen.
Aus der Längen- und Positions-Sequenz der einzelnen Chromosomen ist eine eindeutige Paar-Erkennung nicht möglich. Obgleich Zonen unterschiedlicher Chromosomendichte miteinander abwechseln, die eine grobe Unterteilung des Genoms in verschiedene Abschnitte zulassen, können keine Daten für eine Homologisierung einzelner Paare gewonnen werden. Die relativ gleichförmige Positionsverteilung deutet vielmehr auf beträchtliche Längen- und Positionsdifferenzen homologer Chromosomen hin. Über gleiche Befunde an morphologisch definierten Chromosomen des Menschen haben HERREROS et al. berichtet (53). Die Chromosomen der Maus lassen aber keine morphologische Differenzierung zu.

Auf der Suche nach weiteren Kriterien wurde zunächst die Aussagefähigkeit der statistischen Bearbeitung überprüft. Vorhandene Daten sind die gemessenen Chromosomenlängen. Aus diesen Werten sollte sich eine Angabe über die Zuordnung von jeweils zwei homologen Chromosomen zueinander und außerdem eine

Angabe über die Aufeinanderfolge von nicht-homologen Chromosomen gewinnen lassen.
Wenn die Chromosomen - wie bisher üblich - von 1 bis 40 durchnummeriert werden, so wird vorausgesetzt, daß eine lineare Sequenz der Chromosomen mit dem Abstand 1 bzw. abwechselnd 2 und 0 vorliegt.
In diesem System müßte demnach jede zweite Klasse (= Nummer) doppelt mit einer zu ermittelnden Chromosomenlänge besetzt sein.
Dieses Verfahren scheint an der eigentlichen Fragestellung: der Ermittlung der Position aus den gegebenen Chromosomenlängen, vorbeizugehen; es mußte jedoch zunächst angewandt werden, um die Aussagefähigkeit des eigenen Materials an den Ergebnissen anderer Autoren zu prüfen.

Die gegebenen Daten, - die Chromosomenlängen -, können zunächst nur in der Weise statistisch untersucht werden, daß ihre Verteilung um einen Mittelwert festgestellt wird. Für die Annahme, daß diese Abzisse linear ganzzahlig unterteilt ist und jeder Teilungsschritt einer Klasse entspricht, kann eine Exponential-Verteilung der Chromosomenlängen ermittelt werden.
Durch Einsetzen der empirisch gewonnenen Chromosomenlängen in den rechnerisch erhaltenen Kurvenverlauf können auf der Abzisse Positionen für die einzelnen Chromosomen abgelesen werden.
Als Näherungsformel für die Längenverteilung der Chromosomen der Maus ergab sich der Ausdruck:

$$L = \frac{0{,}559\ x \cdot e^{0{,}0415\ x}}{0{,}559\ x \cdot 1{,}042^{x}}$$

Die von LEVAN et al. (68) und von CRIPPA (18) mitgeteilten Werte wurden der gleichen Bearbeitung unterzogen. Hier lautete die errechnete Formel für die Verteilung der Chromosomenlängen:

$$L = 0{,}548\ x \cdot e^{0{,}0405\ x}$$
$$= 0{,}548\ x \cdot 1{,}041^{x}$$

Da diese Vergleichsmaterialien somatische Mitosen, z. T. auch aus in-vitro-Kulturen enthalten, könnte auch eine wesentlich schlechtere Übereinstimmung noch befriedigen, wenn nur das aufgezeigte System einer nicht-linearen, exponentiellen Chromosomensequenz erhalten geblieben wäre.

Die außerordentlich gute Übereinstimmung auch der numerischen Werte in den Formeln für die Längenverteilung demonstriert nicht nur die Aussagefähigkeit des eigenen Materials, sondern auch die morphologische Homogenität der Chromosomen der Maus in somatischen Mitosen unterschiedlichster Herkunft, sowie die relative Unempfindlichkeit gegenüber verschiedenen präparativen Bearbeitungen.
Der angeführte Vergleich der Längenverteilung von Kollektiven unterschiedlicher Herkunft kann auch als Maßstab für die Güte und Objektivität der willkürlichen Auswahl dienen. Die Differenz des Kurvenverlaufs stammt dabei fast ausschließlich aus dem Material von CRIPPA (18), so daß für dessen Auswahl eine erhöhte Willkür aufgrund einer vorgefaßten Arbeitshypothese angenommen werden muß. Das mit Abstand umfangreichste Material von LEVAN et al. (68) folgt dagegen völlig der eigenen Längenverteilung. Da dieser auch andere Stämme untersucht hat, deren Längenverteilung gleichfalls der angegebenen Formel folgen, darf die nicht-lineare Sequenz als artspezifisches Merkmal für die Chromosomenlänge der Maus angesehen werden.

Aus der linearen Längenaufreihung der Chromosomen bot sich bisher keine Handhabe, unvollständige oder erweiterte aneuploide Genome oder experimentelle Beeinflussungen einzelner Chromosomen zu erfassen.

Auf der Basis des vorgeschlagenen nicht-linearen Bezugssystems besteht dagegen die Möglichkeit, die Position einzelner Chromosomen innerhalb recht enger Grenzen festzulegen. Insbesondere für morphologische Manifestierungen genetisch stabiler Verände-

rungen, wie z. B. größere Translokationen, ist hiermit eine exakte Interpretation zu erwarten.

Die paarweise Zuordnung homologer Chromosomen ist aber auch nach der materialgerechten statistischen Bearbeitung noch nicht möglich.

Um diesem Ziel näher zu kommen, mußten weitere Beobachtungen zur Struktur der Chromosomen und zu ihrer Anordnung in der Metaphase aufgegriffen werden.

Homologie-Hinweise waren gegeben durch die Konkordanzbeobachtungen von GROPP und ODUNJO (45). Aufgrund dieser Beobachtungen kann zwar noch keine allgemeine These zur Chromosomen-Verteilung in der Metaphase angenommen werden, durch weitere und auch hier vorliegende Beobachtungen sollte es aber möglich werden, dieser Frage nachzugehen. Diese Autoren diskutieren ihre Beobachtungen unter dem Gesichtspunkt einer somatischen Paarung. Inwieweit eine somatische Paarung bei Säugern überhaupt auftritt, kann noch nicht entschieden werden. Die Beobachtung einer Genomsonderung in den Mitosen der regenerierenden Rattenleber von GLÄSS (36, 37, 38, 39, 40) scheint ebenso wie die hier vorgenommene Genomsonderung in zwei haploide Genome der Hypothese einer somatischen Paarung zu widersprechen. Es läge nahe, die Grundlage der Genomsonderung in einer beginnenden Anaphase zu suchen, wenn die beiden Genome nicht mehr in einer äquatorialen Ebene sondern in zwei polwärts verschobenen Ebenen auftreten. Infolge der Colcemid-Behandlung konnten die untersuchten Zellen jedoch keinen Spindelapparat bilden, die beobachtete Anordnung der Chromosomen stellt daher ein autonomes Gefüge ohne Beteiligung zusätzlicher Mechanismen dar. Auch die unterschiedliche Chromosomenlänge in den untersuchten Metaphasen weist darauf hin, daß Anaphase-ähnliche Anordnungen nicht zur Erklärung herangezogen werden können. In einigen Metaphasen waren die Chromosomen zwar maximal kontrahiert, in anderen aber noch sehr langgestreckt prometaphasisch.

Die beiden haploiden Genome bestehen jeweils aus 20 Chromosomen mit fast regelmäßig vorhandenem Chromatidenspalt. Homologe Partner des vorhandenen diploiden Interphase-Genoms sind in der Regel durch einen größten Abstand in der gequetschten Metaphaseplatte voneinander getrennt. Die beiden am Kinetochor zusammenhängenden Chromatiden jedes Chromosoms nehmen zum Teil eine charakteristische Stellung zueinander ein, die eine Homologisierung der Partner nach der gestaltlichen Konkordanz erlaubt.

Infolge der uniformen telozentrischen Struktur aller Chromosomen können ähnliche Konfigurationen der beiden Chromatiden mehrmals auftreten. Es wurden daher 2 Chromosomen mit konkordanter Chromatidenform nur dann als homolog angesehen, wenn ihr absoluter Größenunterschied kleiner war, als 5 Aufreihungspositionen entspräche. Diese vermutlich homologen Partner dienten als Ansatzpunkte für die Genomsonderung und erwiesen sich nach erfolgter Trennung gleichfalls als maximal voneinander distanziert.

Die Paarung homologer Chromosomen in den Mitosen der Maus auf dem Wege zur Metaphase müßte daher ausgeschlossen werden dürfen.

Aus der Anordnung der haploiden Genome zueinander ergibt sich häufig der Eindruck, daß diese beiden Genome vor der Quetschung nicht streng in einer Ebene, sondern in zwei räumlich übereinander liegenden Ebenen vorgelegen hätten. In der Regel ist das eine Genom jeweils in sich geschlossen - annähernd kreisförmig - und wird von dem zweiten teilweise umschlossen. Wenn angenommen wird, daß zwei annähernd kreisförmige Genomplatten in geringer räumlicher Entfernung übereinander liegen, so ist leicht vorstellbar, daß, bei der mechanischen Herstellung nur einer Ebene, durch die Quetschung die eine dieser beiden kreisförmigen Platten aufreißt und die hineingequetschte umschließt.

Die X- und Y-Chromosomen sind entweder direkt benachbart und liegen verhältnismäßig zentral in der Gesamtmetaphase, oder

aber sie sind völlig auseinandergerissen und liegen peripher an einander entgegengesetzten Punkten der Metaphase. Auch diese Erscheinung läßt sich durch die Annahme von zwei kreisförmigen, übereinander liegenden Platten zwanglos erklären. Die Quetschungsebene stimmt in der Regel nicht mit der Lageebene der als doppelt anzusehenden Metaphaseplatte überein. Bei direkt planer Quetschung in der Äquatorialebene bleiben die Geschlechtschromosomen zentral beieinander an der Nahtstelle beider Genome liegen. Liegt die Äquatorialebene der Zelle um mehr als 45° verkantet gegenüber der Quetschebene, so werden die beiden haploiden Genome nebeneinander zu liegen kommen und die zwischen beiden anzunehmenden Geschlechtschromosomen werden auseinandergerissen und an die beiden Endstellen der Trennungslinie verfrachtet. Eingehende Modelluntersuchungen zu dieser Frage wurden bereits von GLÄSS (38, 39) unternommen.

Von diesen theoretischen Überlegungen abgesehen, kann der Versuch unternommen werden, aus den vorhandenen Werten eine wahrscheinliche Position für einzelne Chromosomen anzugeben. Aus der Sequenzverteilung der Einzelchromosomen (Tabelle 9) und der haploiden Chromosomensätze (Tabelle 10) läßt sich das in Tabelle 13 dargestellte Schema ableiten.

Dieses Schema kann bei Weitem noch nicht eine endgültige Identifizierung einzelner Chromosomen liefern, es zeigt jedoch mit aller Deutlichkeit auf, welche Schwierigkeiten bei der Analyse eines Idiogramms der Maus zu berücksichtigen sind.

Die Angaben der Tabelle 13 sind vermutete Positionen für die einzelnen Chromosomen, die aus einem näherungsweisen Einsetzen der Werte der Reihungsanalyse für die haploiden Chromosomensätze in die Positionen der Gesamtmetaphase stammen.

Aus der angegebenen Längenverteilung ergibt sich eine überraschende Analogie zur Verteilung der meiotischen Bivalente. Wie bei der Meiose-Verteilung (Abb. 5) tritt nun auch bei den mitotischen Chromosomen eine fast identische, statistisch nicht mehr zu trennende Chromosomenlänge für die Chromosomen

2 und 3, 7 und 8, 12 und 13 in Erscheinung. Obgleich sich damit eine Homologisierung mitotischer und meiotischer Chromosomen anbietet, muß auf die bereits erwähnten Unsicherheitsfaktoren hingewiesen werden.

Tabelle 13

Wahrscheinliche Position einzelner Chromosomen

Chromosom	Position (= Chromosom "Nr")	Länge
P 1	1 und 2	77,0 und 73,7
P 2	3 " 5	70,6 " 65,8
P 3	4 " 9	69,0 " 59,7
P 4	6 " 11	63,1 " 57,4
P 5	7 " 14	62,4 " 55,3
P 6	10 " 16	58,6 " 53,9
P 7	12 " 19	56,5 " 51,4
P 8	13 " 20	55,7 " 51,0
P 9	15 " 22	54,7 " 49,4
P 10	17 " 24	52,7 " 47,6
P 11	18 " 25	51,8 " 46,0
P 12	21 " 26	50,4 " 45,2
P 13	23 " 28	48,0 " 44,1
P 14	27 " 30	44,7 " 42,7
P 15	29 " 31	43,6 " 41,7
P 16	32 " 33	40,0 " 38,4
P 17	34 " 36	37,4 " 34,0
P 18	35 " 38	35,5 " 29,0
P 19	37 " 39	32,5 " 26,5
X	8	61,0
Y	40	22,0

5.00 ZUSAMMENFASSUNG

Die Chromosomen der Maus (Stamm C3H) lassen sich nur nach ihrer Länge unterscheiden. Die Differenzen der Chromosomenlänge sind relativ gleichförmig verteilt. Dies weist darauf hin, daß homologe Chromosomen unter Umständen erhebliche Längendifferenzen aufweisen können. Eine Zusammenstellung von je zwei Chromosomen als Homologen-Paar ist daher zunächst unmöglich.

Die Reihenfolge der Chromosomenlänge folgt einer Exponentialverteilung. Die reale Position einzelner Chromosomen kann aus dem Verlauf dieser Verteilung ermittelt werden, sie ist nicht mit der Chromosomen-Nummer (1 - 40) identisch.

Aus den Versuchen, für einzelne Metaphasen ein Idiogramm zu entwickeln, ergaben sich die folgenden Beobachtungen:

Morphologisch konkordante Chromosomen, die als Homologe angesehen werden können, weisen deutliche Längenunterschiede auf.
Der diploide Chromosomensatz in der Spermatogonien-Mitose der Maus läßt sich in zwei räumlich voneinander getrennte haploide Chromosomenkonfigurationen auflösen.
Die ermittelten haploiden Chromosomensätze differieren in ihrer Gesamtlänge in der gleichen Weise wie konkordante Chromosomen.

Anhand der gefundenen Werte werden Positionen für einzelne Chromosomen vorgeschlagen, die eine Identifizierung ermöglichen können.

Hinweise auf eine Homologisierung mitotischer Chromosomen mit meiotischen Bivalenten werden diskutiert.

6.00 LITERATURVERZEICHNIS

1. ALFERT, M., GESCHWIND, J. J. — A selective staining for the basic proteins of cell nuclei. Proc. nat. Acad. Sci. 39 (1953) 991

2. BARBER, H. N., CALLAN, H. G. — The effects of cold and colchicine on mitosis in the newt. Proc. Roy. Soc. B., 131 (1943) 248

3. BAYREUTHER, K. — Der Chromosomenbestand des Ehrlich-Ascites-Tumors der Maus. Z. Naturforsch. 7b (1952) 554-557

4. --- — Chromosomes in primary neoplastic growth. Nature 186 (1960) 6

5. BENNETT, D. — The karyotype of the mouse, with identification of a translocation. Proc. nat. Acad. Sci. 53 (1965) 730 - 737

6. BORUM, K. — Oogenesis in the mouse. A study of the meiotic prophase. Exp. Cell. Res. 24 (1961) 495 - 507

7. BRYAN, J. H. D., GOWEN, J. W. — A histological and cytophotometric study of the effects of X-rays on the mouse testis. Biol. Bull. 110 (1956) 229

8. BRYDEN, W. — Some obversations upon the mitotic and meiotic divisions in Wistar rats. I. The effect of changes in temperature. Cytologia 6 (1934/35) 300

9. CARTER, T. C., LYON, M. F., PHILIPS, R.J.S. — Further genetic studies of 11 translocations in the mouse. J. Genet. 54 (1956) 462 - 473

10. CATTANACH, B. M. — Induction of translocations in mice by triethylenemelamine. Nature, 180 (1957) 1364

11. --- — A chemically induced variegated-type position effect in the mouse. Z. Vererbungsl. 92 (1961) 165

12. CHORAZY, M., BENDICH, A., BORENFREUND, E., HUTCHISON, D. J. — Studies on the isolation of metaphase chromosomes. J. cell. Biol. 19 (1963) 59

13. CHU, E. H. Y., MONESI, V. — Analysis of X-ray induced chromosome aberrations in mouse somatic cells in vitro. Genetics, 45 (1960) 981 (Abstract)

14. --- SANFORD, K., EARLE, W. R. — Comparative chromosomal studies on mammalian cells in culture. II. Mouse sarcoma producing cell strains and their derivatives. J. nat. Cancer Inst. 21 (1958) 729

15. CONGER, A. D., FAIRCHILD, L. M. — A quickfreeze method for making smear slides permanent. Stain Technol. 28 (1953) 281

16. COX, E. — The chromosomes of the house mouse. J. Morphol. 43 (1926) 45 - 52

17. CREW, F. A. E., KOLLER, P. C. — The sex incidence of chiasma frequency and genetical crossing-over in the mouse. J. Genet. 26 (1932) 359

18. CRIPPA, M. — The mouse karyotype in somatic cells cultured in vitro. Chromosoma 15 (1964) 301 - 311

19. DAWE, C. J., POTTER, M., LEIGHTON, J. — Progressions of a reticulum cell sarcoma of the mouse in vivo and in vitro. J. nat. Cancer. Inst. 21 (1958) 753

20. EBERLE, P. — Die Chromosomenstruktur des Menschen in Mitosis und Meiosis. Fischer, Stuttgart 1966

21. FALCONER, D. S. — Total sex-linkage in the house mouse. Z. indukt. Abst. Vererbungsl. 85 (1953) 210

22. FERGUSON-SMITH, M. A. — The sites of nucleolus formation in human pachytene chromosomes. Cytogenetics 3 (1964) 124

23. FOGG, COWING, — The Changes in cell morphology and histochemistry of the testis following irradiations and their relation to other induced testicular changes. I. Quantitative random sampling of germinal cells at intervalls following direct irradiation. Cancer Res. 11 (1951) 23 - 28

24. --- --- — II. Comparison of effects of doses of 1440 r and 5050 r with 300 r. Cancer Res. 11 (1951) 81 - 86

25. FORD, C. E., HAMERTON, J. L. — A colchicine, hypotonic citrate, squash sequence for mammalian chromosomes. Stain Technol. 31 (1956) 247

26. --- --- — Cold storage for Feulgen-stained material. Stain Technol. 31 (1956) 297

27. --- --- BARNES, D. W. H., LOUTIT, J. F. — Cytological identification of radiation chimaeras. Nature 177 (1956) 452

28. --- --- MOLE, R. H. — Chromosomal changes in primary and transplanted reticular neoplasms of the mouse. J. cell. comp. Physiol. 52 Suppl. 1 (1958) 235

29. ---
ILBERG, P. L. T.,
LOUTIT, J. F.
Further cytological observations on radiation chimaeras.
J. cell. comp. Physiol. 50
Suppl. 1 (1957) 109

30. FORD, E. H. R.,
WOOLLAM, D. H. M.
A colchicine, hypotonic citrate, air drying sequence for foetal mammalian chromosomes.
Stain Technol. 38 (1963) 271

31. ---

A study of the mitotic chromosomes of mice of the Strong A line.
Exp. Cell Res. 32 (1963) 320 - 326

32. FREDGA, K.
Studies of the chromosomes in american obese-hyperglycaemic mice.
Hereditas 47 (1961) 615

33. FRITZ-NIGGLI, H.
Polyploidie beim Ascites-Tumor der Maus.
Oncologia 7 (1954) 86

34. GALTON, M.,
HOLT, S. F.
Asynchronous replication of the mouse sex chromosomes.
Exp. Cell Res. 37 (1965) 111 - 116

35. GEYER-DUSZYNSKA, I.
On the structure of the XY bivalent in Mus musculus L..
Chromosoma 13 (1963) 521 - 525

36. GLÄSS, E.
Die Identifizierung der Chromosomen im Karyotyp der Rattenleber.
Chromosoma 7 (1956) 655 - 669

37. ---
Aneuploide Chromosomenzahlen in den Mitosen der Leber verschieden alter Ratten.
Chromosoma 9 (1958) 269 - 285

38. ---
Weitere Untersuchungen zur Genomsonderung. I. Modellversuche zum Phänomen der Genomsonderung.
Chromosoma 12 (1961) 410 - 421

39. ---
Weitere Untersuchungen zur Genomsonderung. II. Die Anordnung der Chromosomen in den Wurzelspitzenmitosen von Bellevalia romana.
Chromosoma 12 (1961) 422 - 425

40. ---
Die Genomsonderung in den Mitosen der Rattenleber.
Experientia 18 (1962) 192 - 196

41. GRAUMANN, W.
Zur Standardisierung des Schiffschen Reagenz.
Z. wiss. Mikrosk. 61 (1953) 225

42. GRIFFEN, A. B.
A late pachytene chromosome map of the male mouse.
J. Morph. 96 (1955) 123 - 138

43. ---
Occurrence of chromosomal aberrations in pre-spermatocytic cells of irradiated male mice.
Proc. nat. Acad. Sci. 44 (1958) 691

44. ---
Mammalian pachytene chromosome mapping and somatic chromosome identification.
J. cell. comp. Physiol. 56 Suppl. 1 (1960) 113

45. GROPP, A., ODUNJO, F.
Beobachtungen zur morphologischen Konkordanz homologer Chromosomen somatischer Zellen.
Exp. Cell Res. 30 (1963) 577 - 582

46. GRÜNEBERG, H.
The genetics of the mouse.
The Hague, 1952 Elsevier Ltd.

47. HAKALA, M. T., ISHIHARA, T.
Chromosomal constitution and amethopterin resistance in cultured mouse cells.
Cancer Res. 22 (1962) 987

48. HAUSCHKA, T. S.
Relationship between chromosome ploidy and histocompatibility in mouse ascites tumors.
Cancer Res. 12 (1952) 269

49. ---
The chromosomes in ontogeny and oncogeny.
Cancer Res. 21 (1961) 957

50. ---
Identification of individual chromosomes, with a special reference to X and Y.
in: "Methodology in Human Genetics", pp. 255 - 259 (W.J. BURDETTE, Ed.), Holden Day Inc., S. Francisco, 1962

51. ---
LEVAN, A.
Cytologic and functional characterization of single cell clones isolated from the Krebs-2 and Ehrlich-ascites tumors.
J. nat. Cancer Inst. 21 (1958) 77

52. HELLSTRÖM, K. E.
Chromosomal studies on primary methylcholanthrene-induced sarcomas in the mouse.
J. nat. Cancer Inst. 23 (1959) 1019 - 1026

53. HERREROS, B., ORITZ, O., BANUELOS, J., VELASCO, R., BOSQUE, P. G.
Difference in size of homologous chromosomes.
Lancet I (1964) 557 - 558

54. HERZENBERG, L. A., ROOSA, R. A.
Nutritional requirements for growth of a mouse lymphoma in cell culture.
Exp. Cell Res. 21 (1960) 430

55. HILSCHER, W., MAURER, W.
Autoradiographische Bestimmung der Dauer der DNS-Verdopplung und ihres zeitlichen Verlaufs bei Spermatogonien der Ratte durch Doppelmarkierung mit C^{14}- und H^{3}-Thymidin.
Naturwissensch. 49 (1962) 352 - 356

56. HIMES, M., MORIBER, L.
A triple stain for deoxyribonucleic acid, polysaccharids and proteins.
Stain Technol. 31 (1956) 67

57. HOTCHKISS, A. — A microchemical reaction resulting in the staining of polysaccharide structures in fixed tissue preparations. Arch. Biochem. 16 (1948) 131

58. HSU, T. C., KLATT, O. — Mammalian chromosomes in vitro. IX. On genetic polymorphism in cell populations. J. nat. Cancer Inst. 21 (1958) 437

59. ---, POMMERAT, C. M. — Mammalian chromosomes in vitro. II. A method for spreading the chromosomes of cells in tissue culture. J. Hered. 44 (1953) 23

60. INGALLS, T. H., INGENITO, E. F., CURLEY, F. J. — Acquired chromosomal anomalies Induced in mice by injection of teratogen in pregnancy. Science 141 (1963) 810

61. KASTEN, F. H., KIEPER, G., SANDRITTER, W. — Bleaching of Feulgen stained nuclei and alteration of apsorption curve after continuous exposure to visible light in a cytophotometer. J. Histochem. Cytochem. 10 (1962) 547

62. KOULISCHER, L., MULNARD, J. — Staining of chromosomes. Lancet I, (1962) 917

63. KUMINEK, K. — Die Genetik einer neu aufgetretenen spontanen Kurzschwanzmutante bei der Hausmaus. Z. Vererbungsl. 91 (1961) 182

64. LEBLOND, C. P., CLERMONT, Y. — Spermiogenesis of rat, mouse, hamster, and guinea-pig as revealed by the "periodic acid-fuchsin sulfurous acid" technique. Amer. J. Anat. 90 (1952) 167 - 206

65. LEVAN, A. — Colchicine-induced C-mitosis in two mouse acites tumours. Hereditas 40 (1954) 1 - 64

66. ---
The significance of polyploidy for the evolution of mouse tumors. Strains of the TA 3 mammary adeno-carcinoma with different ploidy.
Exp. Cell Res. 11 (1956) 613 - 629

67. ---
HAUSCHKA, T. S.
Chromosome numbers of 3 mouse ascites tumors.
Hereditas 38 (1952) 251 - 255

68. ---
HSU, T. C.
STICH, H. F.
The idiogram of the mouse.
Hereditas 48 (1962) 677 - 687

69. LYON, M. P.
Gene action in the X-chromosome of the mouse (Mus musculus L.).
Nature 190 (1961) 372

70. ---
Attempts to test the inactive-X-theory of dosage compensation in mammals.
Genet. Res. 4 (1963) 93

71. MAISIN, J.,
MONTSCHEN, J.
Chemical protection of the alimentary tract of whole-body X-irradiated mice. II. Chromosome breaks and mitotic activity.
Exp. Cell Res. 21 (1960) 347

72. MAKINO, S.
Studies on the murine chromosomes. I. Cytological investigations of mice included in the genus Mus.
J. Fac. Sci. Hokkaido Univ. Ser. VI (Zool), 7 (1941) 305

73. ---
The chromosome cytology of the ascites tumors of rats, with special reference to the concept of the stemline cell.
Int. Rev. Cytol. 6 (1957) 25

74. ---
NISHIMURA, I.
Waterpretreatment squash technic.
Stain Technol. 27 (1952) 1

75. MATTHEY, R. — Chromosomes de Muridae (Microtinae et Cricetinae). Chromosoma 5 (1952) 113

76. --- — Les chromosomes des Muridae. Rev. Suisse Zool. 60 (1953) 225

77. MILLER, O. J., MUKHERJEE, B. B., BREG, W. R., GAMBLE, A. van — Non-random distribution of chromosomes in metaphase figures from cultured human leucocytes. I. The peripheral location of the Y chromosome. Cytogenetics 2 (1963) 1 - 14

78. --- BREG, W. R., MUKHERJEE, B. B., GAMBLE, A. van, CHRISTAKOS, A. C. — Non-random distribution of chromosomes in metaphase figures from cultured human leucocytes. II. The peripheral location of chromosomes 13, 17-18, and 21. Cytogenetics 2 (1963) 152 - 168

79. MINOUCHI, O. — On the chromosomes of the domestic mouse. Jap. J. Zool. 1 (1928) 269

80. MONESI, V. — Relation of X-ray sensitivity to mitotic cycle in spermatogonia of the mouse. Genetics 46 (1961) 884 (Abstract)

81. --- — Autoradiographic study of DNA synthesis and the cell cycle in spermatogonia and spermatocytes of mouse testis using tritiated thymidine. J. cell. Biol. 14 (1962) 1

82. MOORHEAD, P. S. — Chromosome morphology as a genetic marker. Univ. Mich. med. Bull. 28 (1962) 294

83. NAKAHARA, H. — A study of the chromosomes in Yoshida sarcoma cells transplanted into mice. Jap. J. Gent. 27 (1952) 25

84. NEBEL, B. R., HACKETT, E. M. — Synaptinemal complexes in primary spermatocytes of the mouse: The effect of elevated temperature and some observations on the structure of these complexes in control material. Z. Zellforsch. 55 (1961) 556

85. --- --- — Lampbrush fine structure of vertebrate male chromosomes in meiotic prophase. Naturwissensch. 20 (1961) 655

86. OAKBERG, E. F. — Initial depletion and subsequent recovery of spermatogonia of the mouse after 20 r of gamma rays and 100, 300 and 600 r of X-rays. Radiat. Res. 2 (1959) 700

87. --- — Gamma-ray sensitivity of spermatogonia of the mouse. J. exper. Zool. 134 (1957) 343

88. --- MINNO, R. L. di — X-ray sensitivity of primary spermatocytes of the mouse. Int. J. Rad. Biol. 2 (1960) 196

89. OHNO, S., CATTANACH, B. M. — Cytological study of an X-autosome translocation in Mus musculus. Cytogenetics 1 (1962) 129

90. --- CHRISTIAN, L. C., STENIUS, Ch. — Significance in mammalian oogenesis of the non-homologous association of bivalents. Exp. Cell Res. 32 (1963) 590

91. --- HAUSCHKA, T. S. — Allocycle of the X-chromosome in tumors and normal tissues. Cancer Res. 20 (1960) 541 - 550

92. --- JAINCHILL, J., STENIUS, Ch. — The creeping vole (Microtus oregoni) as a gonosomic mosaic. I. The OY/XY constitution of the male. Cytogenetics 2 (1963) 232

93. ---
KAPLAN, W. D.,
KINOSITA, R.
Heterochromatic regions and nucleolus organizers in the chromosomes of the mouse, Mus musculus.
Exp. Cell Res. 13 (1957) 358 - 364

94. ---

Demonstration of bipartite spiral structures on spermatogonial anaphase chromosomes of Mus musculus.
Exp. Cell Res. 15 (1958) 426

95. ---

Somatic association of the positively heteropycnotic X-chromosomes in female mice (Mus musculus).
Exp. Cell Res. 15 (1959) 616 - 618

96. ---

On the end-to-end association of the X and Y chromosomes of Mus musculus.
Exp. Cell Res. 18 (1959) 282 - 290

97. OSSI, E. V.
Cytological changes in the Ehrlich ascites tumor following infection with three viruses.
Cancer Res. 17 (1957) 307

98. PAINTER, T.
The chromosome constitution of GATES' "nondisjunction" (v-o) mice.
Genetics 12 (1927) 379

99. ROOSEN-RUNGE, E.C.
Quantitative studies on spermatogenesis in the albino rat. II. The duration of spermatogenesis and some effects of colchicine.
Amer. J. Anat. 88 (1951) 163

100. ---
The process of spermatogenesis in mammals.
Biol. Rev. 37 (1962) 343

101. ---
GIESEL, L. O.
Quantitative studies on spermatogenesis in the albino rat.
Amer. J. Anat. 87 (1950) 1

102. ROTHFELS, K. H., AXELRAD, A. A., SIMINOVITCH, L., McCULLOCH, E. A., PARKER, R. C.
The origin of altered cell lines from mouse, monkey, and man as indicated by chromosome and transplantation studies. The Canadian Cancer Conference Vol.3, pp. 189 - 214 (R.W. BERG, Ed.) Academic Press Inc., New York 1959

103. --- SIMINOVITCH, L.
An air-drying technique for flattening chromosomes in mammalian cells grown in vitro. Stain Technol. 33 (1958) 73

104. RUSSELL, L. B.
Genetics of mammalian sex chromosomes. Mouse studies throw light on the functions and on the occasionally aberrant behavior of sex chromosomes. Science 133 (1961) 1795

105. ---
Chromosome aberrations in experimental mammals. IN: Progress in Medical Genetics, II, 230 ff. (A.G. Steinberg and A.G. Bearn, Ed's.) Grune & Stratton, New York-London, 1962

106. ---
Mammalian X-chromosome action: Inactivation limited in spread and in region of origin. Science 140 (1963) 976

107. ---
Evidence from six X-autosome translocations bearing on the single-active X hypothesis. In: Genetics today I, 296 ff., Pergamon Press 1963

108. --- BANGHAM, J. W.
Variegated type position effects in the mouse. Genetics 44 (1959) 532

109. --- ---
Further analysis of variegated type position effects from X-autosome translocations in the mouse. Genetics 45 (1960) 1008

110. ---
CHU, E. H. Y.
An XXY male in the mouse.
Proc. Nat. Acad. Sci. 47
(1961) 571

111. ---
MAJOR, M. H.,
Radiation-induced presumed somatic mutations in the house mouse.
Genetics 42 (1957) 161

112. ---
SAYLORS, C. L.
Factors causing a high frequency of mice have the XO-sex chromosome constitution.
Science 131 (1960) 1321 (Abstract)

113. ---

Spontaneous and induced abnormal sex-chromosome number in the mouse.
Genetics 46 (1961) 894 (Abstract)

114. RUSSELL, W. L.,
BANGHAM, J. W.,
GOWER, J. S.
Comparison between mutations induced in spermatogonial and postspermatogonial stages in the mouse.
Proc. X. Int. Congr. Genet. II,
(1958) 245 (Abstract)

115. SACHS, L.
The possibilities of chrossing over between the sex chromosomes of the house mouse.
Genetica 27 (1955) 309

116. ---
GALLILY, R.
The chromosomes and transplantability of tumors. III. The transplantability of mouse tumors with different degrees of strain specifity into previously immunized mice.
J. nat. Cancer Inst. 16 (1956) 1083

117. SANDRITTER, W.
BÖHM, N.
Atypische Hydrolysekurve bei der Feulgenreaktion von Mäuseascitestumorzellen.
Naturwissensch. 51 (1964) 273

118. SANFORD, K. K., EARLE, W. R., SHELTON, E., SHILLING, E. L., DUCHESNE, E., LIKELY, G. D., BECKER, M. M.
Production of malignancy in vitro. XII. Further transformations of mouse fibroblasts to sarcomatous cells. J. nat. Cancer Inst. 11 (1950) 351

119. ---, LIKELY, G. D., EARLE, W. R.
The development of variations in transplantability and morphology within a clone of mouse fibroblasts transformed to sarcoma-producing cells in vitro. J. nat. Cancer Inst. 15 (1954) 215

120. SASAKI, M.
Observations on the modification in size and shape of chromosomes due to technical procedure. Chromosoma 11 (1961) 514

121. SLIZYNSKI, B. M.
A preliminary pachytene chromosome map of the house mouse. J. Genet. 49 (1949) 242 - 245

122. ---
Chiasmata in male mice. J. Genet. 53 (1955) 597 - 605

123. ---
Pachytene analysis of SNELL's T (5/8) a translocation in the mouse. J. Genet. 50 (1952) 507 - 510

124. ---
The sex bivalent of Mus musculus L. J. Genet. 53 (1955) 591

125. SLOBODA, A. E., KOPAC, M. J.
A cytological analysis of the S 91 mouse melanoma in tissue culture. Ann. N. Y. Acad. Sci. 100 (1963) 305

126. SNELL, G. D.
An analysis of translocations in the mouse. Genetics 31 (1946) 157

127. SOBELS, F. H. — Repair from genetic radiation damage and differently radiosensitivity in germ cells. Pergamon Press, 1963

128. STEVENSON, K. G., CURTIS, H. J. — Chromosomal aberrations in irradiated and nitrogen mustard-treated mice. Radiat. Res. 15 (1961) 774

129. STICH, H. F., HSU, T. C. — Cytological identification of male and female somatic cells in the mouse. Exp. Cell Res. 20 (1960) 248 - 249

130. TJIO, J. H., LEVAN, A. — Chromosome analysis of three hyperdiploid ascites tumors of the mouse. Lunds Univ. Arsskr. N. F. Avd. 2 50 (15), p. 51 ff., 1954

131. ---
--- — Some experiences with acetic orcein in animal chromosomes. A. Esta. Exper. Aula Dei 3, (1956) 225 - 229

132. ---
PUCK, T. T. — Genetics of somatic mammalian cells. II. Chromosomal constitution of cells in tissue culture. J. exp. Med. 108 (1958) 259

133. WALD, N., UPTON, A. C., JENKINS, V. K., BORGES, W. H. — Radiation-induced mouse leukaemia: consistent occurrence of an extra and a marker chromosome. Science 143 (1964) 810

134. WINGE, Ö. — Zytologische Untersuchungen über die Natur maligner Tumoren. II. Teerkarzinome bei Mäusen. Z. Zellforsch. mikroskop. Anat. 10 (1930) 683 - 738

135. WOLFF, S. Interpretation of induced chromosome breakage and rejoining. Radiat. Res. Suppl. 1 (1959) 453

136. YASUZUMI G., SUGIHARA, R. Fine structures of chromosomes in the mitotic prophase of ascites tumor cells. Nature 196 (1962) 395 - 396

L e b e n s l a u f

Am 30.3.1935 wurde ich in Berlin als erstes Kind des Ingenieurs Franz Pohl und seiner Ehefrau Ludmilla, geb. Zohner, geboren.
In Blankenfelde, Kreis Teltow, besuchte ich von 1941 - 1945 die Volksschule, in Berlin-Lichtenrade (1945 - 1948) und in Stuttgart (1948 - 1954) die Oberschule, die mit der Reifeprüfung abgeschlossen wurde.
Für das Studium der Biologie war ich vom Sommersemester 1954 bis zum Wintersemester 1957/58 an der Technischen Hochschule Stuttgart immatrikuliert.
Vom Sommersemester 1958 bis zum Sommersemester 1962 setzte ich mein Studium an der Philipps-Universität in Marburg/Lahn fort.
Die experimentelle Bearbeitung der Promotions-Arbeit konnte ich - vermittelt durch Professor Dr. F. Seidel - im Frühjahr 1962 an der Medizinischen Forschungsanstalt der Max-Planck-Gesellschaft in Göttingen aufnehmen. Die wissenschaftliche Betreuung erfolgte durch Prof. Dr. F. Kröning. Die vorliegende Dissertation habe ich 1969 Herrn Prof. Dr. F. Seidel und 1970 dem Fachbereich Biologie an der Philipps-Universität vorgelegt .

Seit dem 1.11.1969 bin ich als wissenschaftlicher Mitarbeiter in der pharmakologischen Abteilung (Leiter: Prof. Dr. med. N. Brock) der ASTA-Werke, Chemische Fabrik, Brackwede, beschäftigt.

Ich bin seit 1965 verheiratet mit Eva-Maria, geb. Sperling. Wir haben drei Kinder.